

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Find: A Loan for Me		Powered by GetSmart.com
Refinancing	Second Mortgage	Debt Consolidation



[Home](#) | [Search](#) | [Order](#) | [Shopping Cart](#) | [Login](#) | [Site Map](#) | [Help](#)



## JP4334357A2: ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

[View Images \(1 pages\)](#) | [View INPADOC only](#)

Country: JP Japan

Kind:

Inventor(s): HOSODA AKIHIKO  
TANABE NAOKO  
NAKAYAMA TAKAHIDE  
SEKINE YASUO  
SHIBATA MASAHIRO  
INABA JIRO  
TAKASAKI KAZUHIKO

Applicant(s): FUJIREBIO INC  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Issued/Filed Dates: Nov. 20, 1992 / May 2, 1991

Application Number: JP1991000128256

IPC Class: C07C 233/57; A61K 31/445; A61K 31/495; A61K 31/55; C07C 49/35;  
C07C 69/74; C07C 69/757; C07C 271/38; C07C 317/24; C07C 317/44;  
C07D 205/04; C07D 207/16; C07D 207/48; C07D 211/60; C07D 211/62;  
C07D 211/96; C07D 223/06; C07D 225/02; C07D 243/04; C07D 401/06;  
C07D 413/06; C07D 417/06; A61K 31/16; A61K 31/165; A61K 31/185;  
A61K 31/19; A61K 31/195; A61K 31/215; A61K 31/22; A61K 31/235;  
A61K 31/255; A61K 31/395; A61K 31/40;

Abstract: **Purpose:** To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity- inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.  
**Constitution:** A compound of formula I [X is COR<sup>1</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, etc., (R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> are H, 1-15C hydrocarbon, etc.); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue, -D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.); n is 0, 1; C is -OR<sup>9</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) (R<sup>9</sup> is 1-10C hydrocarbon; R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzyloxycarbonylpiperidine-2- carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E<sub>2</sub>-(W)<sub>n</sub>-C (E<sub>2</sub> is the same as E<sub>1</sub>) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30°C.  
COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

Family: [Show known family members](#)

Other Abstract Info: DERABS C93-005522 DERC93-005522

Foreign References: (No patents reference this one)



Nominate this  
invention  
for the Gallery...

Alternative  
Searches


  
Patent Number

  
Boolean Text

  
Advanced Text

Browse

  
U.S. Class  
by title

  
U.S. Class  
by number

**TDB**  
IBM Technical  
Disclosure Bulletin

[Privacy](#) | [Legal](#) | [Gallery](#) | [IP Pages](#) | [Advertising](#) | [FAQ](#) | [Contact Us](#)

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-334357

(43) 公開日 平成4年(1992)11月20日

(51) Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	F	技術表示箇所
C 0 7 C 233/57		7106-4H		
A 6 1 K 31/415	A A M	7252-4C		
31/495		7252-4C		
31/55		7252-4C		
C 0 7 C 49/35		7330-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-128256	(71) 出願人	000237204 富士レバイオ株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目7番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)5月2日	(72) 発明者	細田 昭彦 東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ バイオ株式会社内
		(72) 発明者	出辺 直子 東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ バイオ株式会社内
		(72) 発明者	中山 敬英 東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ バイオ株式会社内

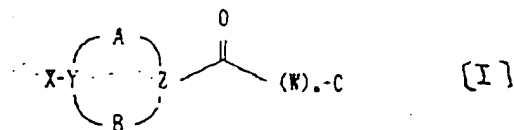
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

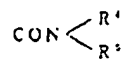
(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻害するアシル誘導体を提供する。

\* 【構成】 一般式 (I) で表わされる酵素阻害作用を有するアシル誘導体。



式中XはCOR<sup>1</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,



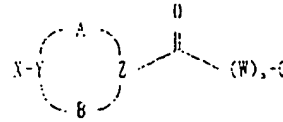
を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチレン基又は酸素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす (具体的には、A、A、Z、Bで表わされる環はピペリジン、ピロリジン、アピチジノン、ピペラジン、ホモピペラジ

ン、8-アザシクロオクタン等の環である)。又WはN端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、nは0又は1である。CはOR<sup>6</sup>又は-N(R<sup>10</sup>) (R<sup>10</sup>を表わす)。

【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用がいっそう増強された化合物であり抗痴呆剤特に抗健忘症剤としての効果が期待される。

〔特許請求の範囲〕

〔請求項1〕 一般式



で表わされる化合物

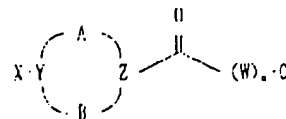
式中

$$X \text{ は } \text{COR}^1, \text{CO}_2\text{R}^1, \text{SO}_2\text{R}^1, \text{CON} \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix} \text{ を表わし、}$$

$\text{R}^1, \text{R}^1, \text{R}^1, \text{R}^1$  及び  $\text{R}^5$  は同一もしくは相異な  
って水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数  
1から15の直鎖状、分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水  
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香  
族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y, Zは同一もし  
くは相異なってメチン基又は空素原子を表わし、Aは単  
結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメ  
チレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3の  
ポリメチレン基を表わす、Wはアミノ酸残基又は-D-  
α-O-を表わし、Oは炭素数1から4のアルキレン基、  
アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水  
素環、又は-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-N(R<sup>8</sup>)-を表わす、  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> は同一又は相異なって、水素原  
子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、  
芳香族炭化水素基を表わす。また-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)  
-N(R<sup>8</sup>)-は一体となって4から6員環を形成し、  
該環基はイオン原子を含んでいても良い、nは0又は1  
である、Cは-H(R<sup>9</sup>), -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)を表わ  
し、R<sup>9</sup>は芳香族で置換されていても良い炭素数1から  
10の直鎖状若しくは分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水  
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香  
族炭化水素基又は複素環式基を表わす、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は  
一体となって置換されていても良い環基を有する、で示  
されるアシル誘導体。

〔請求項2〕 前記化1において、Cが-O(R<sup>9</sup>)である  
アシル誘導体。

〔請求項3〕 前記化1において、Cを構成するR<sup>9</sup>が  
炭素数1から10の直鎖状、若しくは分枝鎖状の飽和炭※



で表わされる化合物

式中

$$X \text{ は } \text{COR}^1, \text{CO}_2\text{R}^1, \text{SO}_2\text{R}^1, \text{CON} \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix} \text{ を表わし、}$$

〔0003〕  $\text{R}^1, \text{R}^1, \text{R}^1, \text{R}^1$  及び  $\text{R}^5$  は同一も  
しくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されてい 50  
ても良い炭素数1から15の直鎖状、分枝鎖状の飽和又は  
不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化

\*〔化1〕

※炭化水素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

〔請求項4〕 前記化1において、R<sup>9</sup>がメチル基、エ  
チル基、1-ブチル基である請求項1、請求項2又は請  
求項3記載のアシル誘導体。

〔請求項5〕 前記化1において、Cが-N(R<sup>10</sup>)  
(R<sup>11</sup>)であるアシル誘導体。

〔請求項6〕 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)が一体となって4  
から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原  
子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基  
で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のア  
シル誘導体。

〔請求項7〕 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)がピロリジン、チ  
アゾリジン、2-ホルミルピロリジン、4-ホルミル  
チアゾリジン、2-ホルミルアゼチジン、アゼチジ  
ン、ピペリジン、モルホリン又はチオモルホリンである  
請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

〔請求項8〕 前記化1において、Y, A, Z及びB  
を以って形成される環状構造が3から8員環である請求  
項1記載のアシル誘導体。

〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕

〔産業上の利用分野〕 本発明はプロリルエンドペプチダ  
ーゼ(Prolyl endopeptidase-以  
ド「PEP」と略称する。)活性阻害作用を有する一般  
式

〔0002〕

〔化1〕

3

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチレン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

〔0004〕Wはアミノ酸残基又は $-D-CO-$ を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は $-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-$ を表わす。

〔0005〕 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また $-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-$ は一体となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

〔0006〕nは0又は1である。

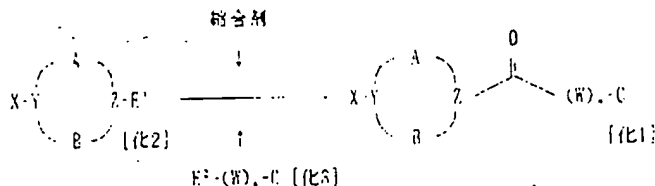
〔0007〕 $C1-OR^4$ 、 $-N(R^4)(R^5)$ を表わし、 $R^4$ は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす、 $R^5$ 及び $R^6$ は一体となって置換されていても良い環基を有する、で置換されるアシル誘導体に関する。

〔0008〕

〔従来の技術〕PEPは、バソプレシンの如き、プロリジンをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。

一方、バソプレシンは脳内において、バソプレシンを（脳内に）投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され（Nature, 212, 1484 (1966)）、その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、PEPを阻害させるか、あるいは、脳内のバソプレシンを直接与えるかの方法を採用することができる。近年、バソプレシンの関与した健\*

（反応）



〔0015〕（式中、 $E^1$ 又は $E^2$ は同一又は相異なって水素原子又はカルボキシ基を表わし、A、B、C、W、X、Y、Z及びnは前記と同じである。）本反応は、前記式化2で表わされる化合物と前記式化3で表わされる化合物を溶剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

〔0016〕本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキシカルボニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アゼチジン-2-カル

\* 忘症改善にあたっては、バソプレシンの製剤化の困難性、入手の容易さ、生体内の安定性の理由からPEPを阻害させる効果を有する化合物を開発することが盛んに行なわれている。この阻害を示す化合物としては例えば、ONO-1603（特開平1-156957）、Cbz-Pro-Prolinal（日本農芸化学会誌58 (No. 11), 1147 (1984)）、KNP-057（日薬理誌94, 223 (1989)）など。ピロリジン骨格あるいはチアゾリジン骨格を有する化合物が知られている。

〔0009〕さらに、PEP阻害を示す化合物にはH1V台胞体形成抑制作用を有することも報告されており（特開平2-124818）、抗H1V剤としての可能性も示唆されている。

〔0010〕

〔課題が解決しようとする課題〕しかしながら、従来知られている前記ピロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、PEP活性阻害作用を有するものの、未だ十分な臨床上的効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

〔0011〕

〔課題を解決するための手段〕本発明者らは、PEP活性阻害剤の活性増強を目的とし、鋭意研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いPEP活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

〔0012〕本発明化合物は、抗健忘剤、記憶環改善剤、抗H1V剤、PEP活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシル誘導体に関するものである。

〔0013〕以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

〔0014〕

〔化2〕

ボン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸、L-1-(シクロベンチルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ブトキシカルボニル)-ピ

4

10

•

50



ル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-メトキシ-シナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (フェニルチオアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-クロロ-フェニルチオアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-フェニルブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-クロロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (5-フェニルペンタノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (ベンザルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- ベンゾイル - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-クロロ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-クロロ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-アミノ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-シアノ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-フェノキシ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3, 4-ジメトキシ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-フェニル-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (フロイリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-チオフェンカルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (ニコチノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (イソニコチノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (キノリン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (イソキノリン-1-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (イソキノリン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (ピロール-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (ピラジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (1-ベンジルオキシカルボニル) - ビペリジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (1-ベンジルオキシカルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル) - ビペリジン-1-カルボン酸、1- (1-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-ニトロ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-メトキシ-シナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-メトキシ-シナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-フェノキシ-シナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1-

(2-シアノ-シナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-トリフルオロメチル-シナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-ベンジルオキシシナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3, 4-ジクロロシナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3- (3-ピリジル) -アクリロイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (フェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (フェノキシアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (3, 5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-メトキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-アミノブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (4- (N-フェニル-アミノ) - ブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1- (1- (シナモイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-クロロシナモイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1- (1- (1-ナフトイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1- (2-ナフトイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1- (3-フェニルプロピオニル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1- (4-フェニルブチリル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、(L) - 1-フェノキシアセチル-ホモビペリジン-3-カルボン酸、(L) - 1-フェニルチオアセチル-ホモビペリジン-4-カルボン酸、トランス-3- (シクロヘキシルアセチル) - シクロブタンカルボン酸、トランス-2- (シクロヘキサンカルボニル) - シクロペンタンカルボン酸、トランス-3- (チオフェン-2-カルボニル) - シクロペンタンカルボン酸、4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4- (シナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4- (2-クロロ-シナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4- (1-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4- (2-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (シナモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (2-クロロ-シナモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (1-ナフトイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (2-ナフトイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4- (シナモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4- (2-ク

40

酸、1-(N-(2-シアノベンジル)カルバモイル)-  
-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-シア  
ノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボ  
ン酸、1-(N-(4-シアノベンジル)カルバモイ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-  
フェニルエチル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カル  
ボン酸、1-(N-(3-フェニルプロピル)カルバ  
モイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
(4-フェニルブチル)カルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(N-アリルカルバモイル)-ビ  
ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-シナミルカル  
バモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
シクロベンチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カル  
ボン酸、1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジ  
ン-4-カルボン酸、1-(N-(2-クロロフェニ  
ル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペ  
リジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-クロロフェ  
ニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、  
1-(N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル)-ビ  
ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-ブロモフ  
ェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン  
酸、1-(N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル)-  
-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-メト  
キシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カル  
ボン酸、1-(N-(3-メトキシフェニル)カルバモ  
イル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-  
メトキシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-  
カルボン酸、1-(N-(2-ニトロフェニル)カル  
バモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
(3-ニトロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(N-(4-ニトロフェニル)カル  
バモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
(9-フルオレニルメチル)カルバモイル)-ビペリ  
ジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,4ジクロロフ  
ェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン  
酸、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)カルバモイ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,  
4-フルオロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(N,N-ジメチルカルバモイ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N,N-ジ  
エチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、  
1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビペ  
リジン-4-カルボン酸、1-(N-エチル-N-ベン  
ジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(ピロリジンカルボニル)-ビペ  
リジン-4-カルボン酸、1-(ビペリジンカルボニ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(モルホリン  
カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1

-ベンジル-ピペラジン-4-カルボニル)-ピペリジ  
 ン-4-カルボン酸、1-(1-フェニル-ピペラジン  
 4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 -(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピ  
 ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチ  
 ル)-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、  
 1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-(N-ベンゾイルカルバモ  
 イル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(P  
 トルエンスルホニル)-カルバモイル)-ピペリジン  
 -4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチル)カル  
 バモイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-  
 1-(N-フェニルアセチルカルバモイル)-ホモピペ  
 ラジン-3-カルボン酸、1-1-(N-アリルカルバ  
 モイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-(N  
 -ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン  
 酸、1-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペ  
 ラジン-3-カルボン酸、1-1-(N-(2-クロロ  
 ベンジル)-カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタ  
 ン-4-カルボン酸、1-1-(N-(2-ナフチル)  
 カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタン-4-カル  
 ボン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘ  
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン  
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ニル酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘキ  
 サン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ  
 モイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N  
 -(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル  
 バモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-  
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘキサンカルボン酸、4-(N-(3-クロロフェニ  
 ル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘ  
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベン  
 ジル-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シ  
 クロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ  
 チル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-ベンジル-カルバモイル)-シクロヘ  
 キタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン  
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘブタン-1-カルボ  
 ニル酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘブタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘブ  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ

モイル)-シクロヘブタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘブタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル  
 バモイル)-シクロヘブタン-1-カルボン酸、4-  
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シクロ  
 ヘブタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロフ  
 エニル)-カルバモイル)-シクロヘブタン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘブタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘブ  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジ  
 ル)-カルバモイル)-シクロヘブタン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘブタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ  
 チル)-カルバモイル)-シクロヘブタン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロオク  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベンジ  
 ル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ  
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロオク  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N  
 -(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク  
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル  
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-  
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク  
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロ  
 フェニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カ  
 ルボン酸、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N  
 -(2-ブロムフェニル)-カルバモイル)-シクロオ  
 クタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-メトキシフ  
 エニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル  
 ボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジル-カルバモイ  
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (1-ナフチル)-カルバモイル)-シクロオクタン-  
 1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフチル)-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N  
 -ベンジル-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カ  
 ルボン酸、5-(N-(2-クロロ-ベンジル)-カル  
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-  
 (N-(3-クロロ-ベンジル)-カルバモイル)-シク  
 ロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(4-クロ  
 ロ-ベンジル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1  
 -カルボン酸、5-(N-シンナミルカルバモイル)-  
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク  
 ロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シクロオクタン  
 -1-カルボン酸、5-(N-フェニルカルバモイル)-  
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク

シベンジルオキシカルボニル) - ピペリジン、 $\alpha$ -

(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン、4-(2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシカ

ルボニル) - ビペリジン、4 - (3, 4 - ジクロロ - ベ  
ンジルオキシカルボニル) - ビペリジン、4 - (2, 4

4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-ピペリジ

—ビバリジン、4—(クロチルオキシカルボニル)—ビ  
 バリジン、1—3—(1—ブトキシカルボニル)—ホテ

ニベリジン、L-3-(クロチルオキシカルボニル)-  
ニベリジン、L-4-(ネオベンチルオキシカルボ

ニル) - 1 - アゼーシクロオクタン、L-5 - (シクロ  
ペンチルオキシカルゼニル) - 1 - アゼーシクロオクタン

ン、1-(メトキシカルボニル)-ピペラジン、1-(イソオキシカルボニル)-ピペラジン、1-(4-メチル

キシカルボニル) - ビペラジン, 1 - (ベンジルオキシ

ルオキシカルボニル) - ビペラジン、1 - (3 - クロロ

—クロロ—ベンジルオキシカルボニル)—ビペラジン、1—(4—  
—クロロ—ベンジルオキシカルボニル)—ビペラジン、

1- (2-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル) -ヒ  
ペラジン、1- (3-フルオロ-ベンジルオキシカルボ

ニル) - ビベラジン、1 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 (2 - プロモ -

ロキローベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン, 1 -

(4-プロモベンジルオキシカルボニル)-ピペラジ  
ン、1-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシカ

ルボニル) - ビペラジン, 1 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン, 1 -

(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル)- $\beta$ -ピペラジン、1-(2-メトキシ-ベンジルオキ

シカルボニル)-ビベラジン, 1-(3-メトキシベンジルオキシカルボニル)-ビベラジン, 1-(4-

トキシ・ベンジルオキシカルボニル)・ピペラジン、  
 - (2-ニトロ・ベンジルオキシカルボニル)・ピペラジン、

ジシ、1-(3-ニトロベンジルオキシカルボニル)-  
-D-アラジシ、1-(4-ニトロベンジルオキシカル

ポニル) - ビベラジン、 1 - (2 - フェノキシベンジ  
オキシカルボニル) - ビベラジン、 1 - (3 - フェノ

シベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1 - (シベンジルオキシカルボニル) - ビペラ

ン、1-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボ  
ン、1-(2,6-ジクロロ-ベンジ

オキシカルボニル) - ビペラジン, 1 - (3, 4 - ジ

(3, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル)

ポニル) - ピペラジン、1 - (クロチルオキシカルボ

ル)・ヒペラジン、1 (1-ブトキシカルボニル)

17

ホモビベラジン、1- (アリルオキシカルボニル) -ホ  
 モビベラジン、1- (3-クロロベンジルオキシカルボ  
 ニル) -ホモビベラジン、1- (シナミルオキシカル  
 ボニル) -ホモビベラジン、1- (1-ナフチルオキシ  
 カルボニル) -ホモビベラジン、1- (エトキシカルボ  
 ニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (シク  
 ロヘキシルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シク  
 ロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) -1,  
 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (3-プロモベンジ  
 ルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオク  
 タン、1- (プロピルオキシカルボニル) -1, 4-ジア  
 ザ-シクロオクタン、1- (アリルオキシカルボニル)  
 1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオ  
 キシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、  
 1- (2-クロロベンジルオキシカルボニル) -1, 4  
 -ジアザ-シクロオクタン、1-2- (メタンスルホニ  
 ル) -アゼチジン、3- (メタンスルホニル) -アゼチ  
 ジン、3- (エタンスルホニル) -アゼチジン、1-2  
 - (ベンゼンスルホニル) -アゼチジン、1-2- (シ  
 クロペンタンスルホニル) -ピロリジン、1-2- (2  
 -メチル-ベンゼンスルホニル) -ピロリジン、1-3  
 - (ベンゼンスルホニル) -ピロリジン、1-2- (ブ  
 タンスルホニル) -ピベリジン、1-2- (4-メチル  
 ベンゼンスルホニル) -ピベリジン、1-3- (ベン  
 タンスルホニル) -ピベリジン、1-3- (ペンタンスルホ  
 ニル) -ピベリジン、4- (メタンスルホニル) -ピベリ  
 ジン、4- (ベンゼンスルホニル) -ピベリジン、4-  
 (クロトールエンスルホニル) -ピベリジン、4- (6-  
 トルエンスルホニル) -ピベリジン、4- (ナフタレン  
 -1-スルホニル) -ピベリジン、4- (ナフタレン-  
 2-スルホニル) -ピベリジン、4- (キノリン-8-  
 スルホニル) -ピベリジン、4- (イソキノリン-5-  
 スルホニル) -ピベリジン、4- (4-クロロ-ベンゼ  
 ン-スルホニル) -ピベリジン、4- (3-ニトロ-ベ  
 ンゼン-スルホニル) -ピベリジン、4- (トリフル  
 オロメタンスルホニル) -ピベリジン、1- (メタンスル  
 ホニル) -ホモビベリジン、1- (トリフルオロメタン  
 スルホニル) -ホモビベリジン、1- (4-メチルベン  
 ゼンスルホニル) -ホモビベリジン、1- (4-プロモ  
 ベンゼンスルホニル) -ホモビベリジン、4- (ベン  
 ゼンスルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、4- (ナ  
 フタレン-1-スルホニル) -1-アザ-シクロオク  
 タン、4- (ナフタレン-2-スルホニル) -1-アザ-  
 シクロオクタン、5- (ベンゼンスルホニル) -1-ア  
 ザ-シクロオクタン、5- (4-クロロベンゼンスルホ  
 ニル) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフタレン  
 -1-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、5-  
 (ナフタレン-2-スルホニル) -1-アザ-シクロオ  
 クタン、1- (メタンスルホニル) -ビベラジン、1-  
 (ベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (4-メチ

18

ルベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (2-メチ  
 ルベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (ナフタレ  
 ン-1-スルホニル) -ビベラジン、1- (ナフタレン  
 -2-スルホニル) -ビベラジン、1- (キノリン-8-  
 スルホニル) -ビベラジン、1- (イソキノリン-5-  
 スルホニル) -ビベラジン、1- (4-クロロ-ベン  
 ゼン-スルホニル) -ビベラジン、1- (3-ニトロ-  
 ベンゼン-スルホニル) -ビベラジン、1- (トリフル  
 オロメタンスルホニル) -ビベラジン、1- (メタンス  
 ルホニル) -ホモビベラジン、1- (ベンゼンスルホニ  
 ル) -ホモビベラジン、1- (4-メチルベンゼンスル  
 ホニル) -ホモビベラジン、1- (2-メチルベンゼン  
 スルホニル) -ホモビベラジン、1- (ナフタレン-1-  
 スルホニル) -ホモビベラジン、1- (ナフタレン-  
 2-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (キノリン-  
 8-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (イソキノリ  
 ン-5-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (4-ク  
 ロロ-ベンゼン-スルホニル) -ホモビベラジン、1-  
 (3-ニトロ-ベンゼン-スルホニル) -ホモビベラジ  
 ン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) -ホモビベ  
 ラジン、1-2-アセチルアゼチジン、1-2-プロパ  
 ノイルアゼチジン、1-3-ビパロイルアゼチジン、3-  
 シクロペンタンカルボニルアゼチジン、3-ベンゾイ  
 ルアゼチジン、1-2-ホルミル-ピロリジン、1-2-  
 シナモイルピロリジン、1-3-シクロヘキシルア  
 セチルピロリジン、1-3- (3-フェニルプロピオニ  
 ル) -ピロリジン、1-3- (1-ナフトイル) -ピロ  
 リジン、1-2-アセチル-ピベリジン、1-2-ベン  
 ゾイル-ピベリジン、1-3-ベンゾイル-ピベリジ  
 ン、1-3-フェニルアセチル-ピベリジン、1-3-  
 デカノイル-ピベリジン、1-3- (4-アミノ-ブタ  
 ノイル) -ピベリジン、1-3- (チオフェン-2-カル  
 ボニル) -ピベリジン、4-ホルミル-ピベリジン、  
 4-アセチル-ピベリジン、4-プロピオニル-ピベリ  
 ジン、4-ブチル-ピベリジン、4-イソブチル  
 -ピベリジン、4-バレリル-ピベリジン、4-イソバレ  
 リル-ピベリジン、4-ビパロイル-ピベリジン、4-  
 ヘキサノイル-ピベリジン、4-ヘプタノイル-ピベリ  
 ジン、4-オクタノイル-ピベリジン、4-ノナノイル  
 -ピベリジン、4-デカノイル-ピベリジン、4-シク  
 ロペンタンカルボニル-ピベリジン、4-シクロヘキサ  
 ンカルボニル-ピベリジン、4-シクロヘプタンカルボ  
 ニル-ピベリジン、4-シクロペンチルアセチル-ピベ  
 リジン、4-シクロヘキシルアセチル-ピベリジン、4-  
 アクリロイル-ピベリジン、4-プロピオロイル-ピ  
 ベリジン、4-クロトノイル-ピベリジン、4-シナ  
 モイル-ピベリジン、4- (2-クロロシナモイル) -ピベ  
 リジン、4- (3-クロロシナモイル) -ピベリ  
 ジン、4- (4-クロロシナモイル) -ピベリジ  
 ン、4- (2-ニトロシナモイル) -ピベリジン、4

(3-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-メトキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(3-メトキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(2-フェノキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(4-フェノキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(2-シアノ-シンナモイル)-

ビベリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-(3-ピリジル)-

アクリロイル)-ビベリジン、4-(フェニルアセチル)-ビベリジン、4-(ジフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、4-(2-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベリジン、4-(フェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルブチル)-ビベリジン、4-(4-フェニルブチル)-ビベリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(5-フェニルペンタノイル)-ビベリジン、4-(ペンザルアセチル)-ビベリジン、4-ベンゾイル-ビベリジン、4-(2-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-アミノベンゾイル)-ビベリジン、4-(4-シアノベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェニルベンゾイル)-ビベリジン、4-(フロイル)-ビベリジン、4-(2-チオベンザルボニル)-ビベリジン、4-(ニコチノイル)-ビベリジン、4-(イソニコチノイル)-ビベリジン、4-(キノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベリジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(ピラジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン)-4-カルボニル)-ビベリジン、4-

(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-

ル)-ビベリジン、4-(1-ナフトイル)-ビベリジン、4-(2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-アミノ-ブチル)-ビベリジン、4-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチル)-ビベリジン、1-3-ビバロイル-ホモビベリジン、1-3-シンナモイル-ホモビベリジン、1-4-(n-ヘキサノイル)-ホモビベリジン、1-4-(3-クロロベンゾイル)-ホモビベリジン、1-4-(4-フェニルブチル)-ホモビベリジン、1-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、1-4-(1-ナフトイル)-1-アザシクロオクタン、1-5-(シクロペンタンカルボニル)-1-アザシクロオクタン、1-5-(ジフェニルアセチル)-1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビベラジン、1-アセチル-ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-ブチル-ビベラジン、1-イソブチル-ビベラジン、1-バレリル-ビベラジン、1-イソバレリル-ビベラジン、1-ビバロイル-ビベラジン、1-ヘキサノイル-ビベラジン、1-ヘプタノイル-ビベラジン、1-オクタノイル-ビベラジン、1-ノナノイル-ビベラジン、1-デカノイル-ビベラジン、1-シクロペンタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘキサンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロペンタールアセチル-ビベラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビベラジン、1-アクリロイル-ビベラジン、1-プロピオイル-ビベラジン、1-クロトノイル-ビベラジン、1-シンナモイル-ビベラジン、1-(2-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-メトキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(3-メトキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(2-フェノキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(4-フェノキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(2-シアノ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-

(3-ヒリジル)-アクリロイル)-ビベラジン、1-(フェニルアセチル)-ビベラジン、1-(ジフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベラジン、1-(フェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(1-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(5-フェニルペンタノイル)-ビベラジン、1-(ベンザルアセチル)-ビベラジン、1-ベンゾイル-ビベラジン、1-(2-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-アミノベンゾイル)-ビベラジン、1-(4-シアノベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビベラジン、1-(フロイル)-ビベラジン、1-(2-チオフェニルカルボニル)-ビベラジン、1-(ニトロニル)-ビベラジン、1-(イソニコチノイル)-ビベラジン、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ナフトイル)-ビベラジン、1-(2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ヒドロ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-アミノ-ブチリル)-ビベラジン、1-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベラジン、1-(チオフェン-2-カルボニル)-ホモビベラジン、1-ベンゾイル-ホモビベラジン、1-(ピリジン-3-カルボニル)-ホモビベラジン、1-(シクロヘキサニルカルボニル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-ジフェニルアセチル-

10

20

30

40

50

ル、1,5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-2-(N-エチルカルバモイル)-アゼチジン、1-2-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-ベンジルカルバモイル)-アゼチジン、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アゼチジン、1-2-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-プロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-イソプロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-アリルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シナミルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-フェニルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-

23

(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(3-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(4-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(2,4ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピペラジン、4-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピペラジン、4-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ピペラジン、4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ピペラジン、4-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、4-(ピロリジンカルボニル)-ピペラジン、4-(ピペリジンカルボニル)-ピペラジン、4-(モルホリンカルボニル)-ピペラジン、4-(1-ベンジル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン、4-(1-フェニル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン、4-(1,4-ベンジル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペラジン、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン、4-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ピペラジン、4-(N-(p-トルエンシルカルボニル)-カルバモイル)-ピペラジン、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ホモピペラジン、3-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ホモピペラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモピペラジン、4-(N-(n-ブチルカルバモイル)-ホモピペラジン、4-(N-(c-ヒルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-シンナミルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-フェニルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-アリルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、1-(N-メチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-エチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-プロピルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-イソプロピルカルバ

24

モイル)-ピペラジン、1-(N-n-ブチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-i-ブチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-t-ブチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ブロモベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-ブロモベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-ブロモベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-アリルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-シンナミルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-フェニルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1



(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)  
 ビベラジン、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)  
 カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2,4-  
 フルオロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、  
 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ビベラジン、  
 1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ビベラジン、  
 1-(N,N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジ  
 ン、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-  
 ビベラジン、1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモ  
 イル)-ビベラジン、1-(ピロリジンカルボニル)-  
 ビベラジン、1-(ビベリジンカルボニル)-ビベラジ  
 ン、1-(モルホリンカルボニル)-ビベラジン、1-  
 (1-ベンジル-ビベラジン-カルボニル)-ビベラジ  
 ン、1-(1-フェニル-ビベラジン-カルボニル)-  
 ビベラジン、1-(4-ベンジル-ビベリジン-1-カル  
 ボニル)-ビベラジン、1-(N-(1-ナフチル)  
 カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-ナフ  
 チル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-ベン  
 ジルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(p-  
 トルエンシルボニル)-カルバモイル)-1-(N-シ  
 ナミルカルバモイル)-1-ホモビベラジン、1-  
 (N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-ホモビ  
 ベラジン、1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモビベ  
 ラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-1,4-ジ  
 アザシクロオクタン、1-(N-(1-ナフチル)-カル  
 バモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-  
 (N,N-ジメチルカルバモイル)-1,5-ジアザシ  
 クロオクタン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイ  
 ル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(N-フェ  
 ニルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン  
 などを挙げることができる。又本反応に用いることで  
 ある前記式化3で表わされる化合物としては、例えば、  
 3-(アゼチジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-  
 (ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(  
 チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸、3-(  
 3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)プロ  
 ピオン酸、3-(ビベリジン-1-カルボニル)プロピ  
 オン酸、3-(モルホリン-4-カルボニル)プロピ  
 オン酸、3-(チオモルホリン-4-カルボニル)プロ  
 ピオン酸、E-3-(アゼチジン-1-カルボニル)ア  
 クリル酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)ア  
 クリル酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)ア  
 クリル酸、E-3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1  
 カルボニル)アクリル酸、E-3-(ビベリジン-1  
 カルボニル)アクリル酸、E-3-(モルホリン-4  
 カルボニル)アクリル酸、E-3-(チオモルホリン  
 4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(アゼチジン  
 1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ピロリジン  
 1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チアゾリジ  
 ン-3-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(3,4-  
 40

ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z  
 -3-(ビベリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z  
 -3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z  
 -3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル  
 酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-  
 シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリ  
 ジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボ  
 ン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニ  
 ル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-  
 (チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-  
 1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カル  
 ボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2  
 -(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1  
 カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カル  
 ボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2  
 -(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-  
 1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カル  
 ボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-  
 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン  
 -1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3  
 カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シ  
 ス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘ  
 キサン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カル  
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(チ  
 アゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンテン-1-  
 カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シ  
 クロヘキセン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-  
 3-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸、  
 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-酪酸、2-(チ  
 アゾリジン-3-カルボニル)-酪酸、4-(ピロリジ  
 ン-1-カルボニル)-酪酸、4-(チアゾリジン-3  
 カルボニル)-酪酸、5-(ピロリジン-1-カルボ  
 ニル)-吉草酸、5-(チアゾリジン-3-カルボニ  
 ル)-吉草酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニ  
 ル)-クロトン酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボ  
 ニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(ピロリジ  
 ン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-  
 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E  
 -3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン  
 酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロ  
 トン酸、E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カル  
 ボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(チア  
 ゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、2-(ピロ  
 リジン-1-カルボニル)-安息香酸、2-(チアゾリ  
 ジン-3-カルボニル)-安息香酸、メチルアルコ  
 ール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロ  
 ピルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルア  
 ルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコ  
 ール、n-ペンチルアルコール、ネオペンチルアルコ  
 ール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコ  
 ール、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコ  
 ール、n-デシルアルコール、n-ウンデシルアルコ  
 ール、n-ドデシルアルコール、n-トリデシルアルコ  
 ール、n-テトラデシルアルコール、n-ペンタデシルアルコ  
 ール、n-ヘキサデシルアルコール、n-ヘプタデシルアルコ  
 ール、n-オクタデシルアルコール、n-ノナデシルアルコ  
 ール、n-エICOSILアルコール、n-ヘキサデカノール、n-ヘ  
 40

ル、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、  
n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シ  
クロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シ  
クロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコ  
ール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプ  
チルアルコール、シクロオクチルアルコール、クロチルアルコ  
ール、シナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-  
クロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-  
ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジ  
ン、3,4-デヒドロピロリジン、ピペリジン、モルホ  
リン、チオモルホリン、L-2-エトキシカルボニルア  
ゼチジン、3-エトキシカルボニルアゼチジン、L-2-  
ヒドロキシメチルアゼチジン、3-ヒドロキシメチル  
アゼチジン、L-2-エトキシカルボニルピロリジン、  
L-3-エトキシカルボニルピロリジン、L-2-ヒド  
ロキシメチルピロリジン、L-3-ヒドロキシメチルピ  
ロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、  
L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒ  
ドロキシメチルチアゾリジン、L-4-ヒドロキシメ  
チルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニル  
3,4-デヒドロピロリジン、3-エトキシカルボニル  
3,4-デヒドロピロリジン、L-2-ヒドロキシメ  
チル-3,4-デヒドロピロリジン、3-ヒドロキシメ  
チル-3,4-デヒドロピロリジン、L-2-メトキシ  
カルボニル-ピペリジン、L-3-メトキシカルボニル  
-ピペリジン、4-メトキシカルボニル-ピペリジン、  
L-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン、L-3-ヒド  
ロキシメチル-ピペリジン、4-ヒドロキシメチル-ピ  
ペリジン、L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、  
L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-  
ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒドロキシメ  
チルチオモルホリン、グリシン、エチルエステル塩酸  
塩、L-アラニン・メチルエステル塩酸塩、L-アラニ  
ン・エチルエステル塩酸塩、β-アラニン・エチルエス  
テル塩酸塩、L-ノルバリン・エチルエステル塩酸塩、L-  
バリン・メチルエステル塩酸塩、L-バリン・エチル  
エステル塩酸塩、L-バリン・シクロペンチルエステル  
p-トルエンスルホン酸塩、D-バリン・エチルエス  
テル塩酸塩、L-ロイシン・メチルエステル塩酸塩、L-  
ロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・イ  
ソブチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン・メチルエス  
テル塩酸塩、L-ノルロイシン・エチルエステル塩酸  
塩、L-α-ベンジル-スレオニン・エチルエステル塩  
酸塩、L-α-ベンジル-セリン・エチルエステル塩酸  
塩、L-α-ベンジル-セリン・ベンジルエステル塩酸  
塩、L-アスパラギン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-  
グルタミン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-アスパ  
ラギン・エチルエステル塩酸塩、L-グルタミン・エチ  
ルエステル塩酸塩、L-s-エチルシステイン・エチル  
エステル塩酸塩、L-s-ベンジル-システイン・エチ

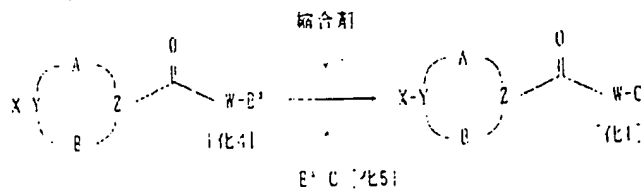
ルエステル塩酸塩、L-メチオニン・メチルエステル塩  
酸塩、L-メチオニン・エチルエステルp-トルエン  
スルホン酸塩、L-リジン・エチルエステル2塩酸塩、L-  
アルギニン・メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジ  
ン・ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-  
フェニルアラニン・エチルエステル塩酸塩、L-フェニ  
ルアラニン・イソブチルエステル塩酸塩、L-フェニルア  
ラニン・シクロペンチルエステル塩酸塩、L-チロシン  
・メチルエステル・塩酸塩、L-α-ベンジル-チロシ  
ン・メチルエステル塩酸塩、L-トリプトファン・メチ  
ルエステル塩酸塩、L-プロリン・メチルエステル塩酸  
塩、L-プロリン・シクロヘキシルエステル、p-トル  
エンスルホン酸塩、L-チオプロリン・メチルエステル  
塩酸塩、L-チオプロリン・イソブチルエステル塩酸  
塩、L-アゼチジン・メチルエステル塩酸塩、L-ピペ  
リジン-2-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D-  
L-ピペリジン-2-カルボン酸・メチルエステル塩酸  
塩、L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル  
塩酸塩、D- L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチル  
エステル塩酸塩、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエ  
ステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエス  
テル塩酸塩、L-フェニルグリシン・メチルエステル塩酸  
塩、ザルコシン・メチルエステル塩酸塩、L-α-ベン  
ジル-ホモセリン・エチルエステル塩酸塩、L-s-ベ  
ンジル-ホモシステイン・エチルエステル塩酸塩、L-  
3,4-デヒドロプロリン・メチルエステル塩酸塩、2-  
アミノイソ酪酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミ  
ノ-β-エチル-酪酸メチルエステル・塩酸塩、2-アミ  
ノ-2-n-プロピルペンタン酸・メチルエステル塩酸  
塩、1-アミノ-シクロペンタンカルボン酸・エチルエ  
ステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸  
・エチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘプタ  
ンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息  
香酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息  
香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、  
2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-  
6-メチル安息香酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息  
香酸メチル、グリシン・ピロリジンアミド、L-アラニ  
ン・アゼチジンアミド、β-アラニン・ピロリジンアミ  
ド、L-ノルバリン・チアゾリジンアミド、L-バリン  
・ピロリジンアミド、L-バリン・チアゾリジンアミ  
ド、L-ロイシン・ピペリジンアミド、L-ロイシン・  
モルホリンアミド、L-イソロイシン・3,4-デヒド  
ロピロリジンアミド、L-ノルロイシン・アゼチジンア  
ミド、L-α-ベンジルセリン・チアゾリジンアミド、  
L-アスパラギン・ピロリジンアミド、L-グルタミン  
・ピペリジンアミド、L-s-エチルシステイン・チ  
オモルホリンアミド、L-s-ベンジルシステイン・  
ピペリジンアミド、L-メチオニン・ピロリジンアミ  
ド、L-アルギニン・チアゾリジンアミド、L-フェニ

29

ルアラニン・アゼチジンアミド、 $\text{L-}\alpha$ -ベンジルチロ  
 ニン・モルホリンアミド、 $\text{L-}$ トリプトファン・ピロリ  
 ジンアミド、 $\text{L-}$ プロリン・ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ プ  
 ロリン・ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ チオプロリン・ピロリ  
 ジンアミド、 $\text{L-}$ チオプロリン・チアソリジンアミド、  
 $\text{L-}$ アゼチジン・ピペリジンアミド、 $\text{L-}$ ピペリジン  
 - $\alpha$ -カルボン酸・チオモルホリンアミド、ピペリジン  
 - $\alpha$ -カルボン酸・ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ ホモフェニル  
 アラニン・チアソリジンアミド、ザルコシン・アゼチジ  
 ンアミド、 $\text{L-}$ メ-ベンジル-ホモシステイン・3, 4  
 - $\alpha$ -デヒドロピロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モ  
 ルホリンアミド、2-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 ・チアソリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカル  
 ボン酸・ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ アラニン- $\text{L-}$ (2-  
 メトキシカルボニル)-ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ バリン  
 - $\text{L-}$ (2-ヒドロキシメチル)ピロリジンアミド、 $\text{L-}$   
 ペラジン- $\text{L-}$ (4-メトキシカルボニル)チアソリジ  
 ンアミド、 $\text{L-}$ ロイシン- $\text{L-}$ (2-ヒドロキシメチ  
 ル)ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ メ-エチルシステイン- $\text{L-}$   
 (2-メトキシカルボニル)アゼチジンアミド、 $\text{L-}$   
 フェニルアラニン- $\text{L-}$ (2-メトキシカルボニル)ピ  
 ペリジンアミド、 $\text{L-}$ チロシン-(4-ヒドロキシメチ  
 ル)ピペリジンアミド、 $\text{L-}$ メチオニン- $\text{L-}$ (2-ヒ  
 ドロキシメチル)ピロリジンアミド、 $\text{L-}$ プロリン- $\text{L-}$   
 (4-エトキシカルボニル)チアソリジンアミド、 $\text{L-}$   
 チオプロリン- $\text{L-}$ (2-メトキシカルボニル)アゼ  
 チジンアミド、2-アミノイソ酪酸- $\text{L-}$ (3-ヒドロ  
 キシメチル)モルホリンアミド、1-アミノ-シクロヘ  
 キサンカルボン酸- $\text{L-}$ (2-メトキシカルボニル)-  
 3, 4- $\alpha$ -デヒドロピロリジンアミド、などを挙げるこ  
 とができる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式化2  
 の $\text{E}^1$ と前記式化3の $\text{E}^2$ が相異なって水素原子又はカ  
 ルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には  
 縮合剤として

(反応2)



【0023】式中 $\text{E}^1$ は水酸基又は水素原子を表わし、  
 $\text{E}^2$ は水素原子を表わし、A、B、C、W、X、Y及び  
 Zは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式化4で表わされる化合物  
 ・前記式化5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応  
 させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製  
 造するものである。

30

\*・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カ  
 ルボジイミド塩酸塩 (EDC)  
 ・ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)  
 ・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロ  
 ヘキシルカルボジイミド  
 ・N-ヒドロキスクシニイミド共存下のジシクロヘキ  
 シルカルボジイミド  
 ・クロロ炭酸エチル  
 ・クロロ炭酸イソブチル  
 ・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル  
 ・塩化ピバロイル  
 ・塩化メタンスルホン  
 ・塩化4-メチルベンゼンスルホン  
 などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式  
 化2の $\text{E}^1$ と前記式化3の $\text{E}^2$ が同一で水素原子である  
 化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

・カルボニルジイミダゾール  
 ・クロロ炭酸フェニル  
 ・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート  
 などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶液中で  
 行うことが望ましく、用いることのできる溶媒としては  
 ジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒド  
 フラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジク  
 ロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼ  
 ン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメ  
 チルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することが  
 できる。

【0020】また、反応は30℃～20℃において円  
 滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【化3】

\*

【0025】本反応に用いることのできる前記式化4で  
 表わされる化合物としては例えば、N-(1-ベンジル  
 オキシカルボニル)ピペラジン-4-カルボニル)-グ  
 リシン

N-(4-ベンジロキシカルボニル)ピペリジン-1  
 -カルボニル)-グリシン

50 N-(1-ベンジロキシカルボニル)ピペリジン-4

32

N-（トランス-1-（N-ベンジルカルバモイル）-シクロヘキサ-4-カルボニル）-グリシン

N-[(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-4-カルボニル)-グリシン]

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-グリシン

N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-グリシン

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-グリシン

N- (トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-グリシン

N (シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-グリシン

L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アラニン

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-アラニン

N-- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-アラニン

N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン

N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-1-カルボニル) アラニン

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アラニン

N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アラニン

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アラニン

N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン

N-- (シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アラニン

N (1 シンナモイル ピペラジン-4 カルボニル)-アラニン

N-[(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-アラニン]

N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-アラニン

N-(トランス-4-シナモイル-シクロヘキサ-  
1-カルボニル)-アラニン

N・(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アラニン

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アラニン

N・(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン  
1-カルボニル)-アラニン

N- (1- (2-クロロシナモイル) -ピペリジン  
イ カルボニル) アラニン

50

50

36

10

20

30

40

50

N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ  
ン-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ  
ン-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベラジ  
ン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジ  
ン-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジ  
ン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -  
シクロヘキサ-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク  
ロヘキサ-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラ  
ジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリ  
ジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリ  
ジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシ  
ン  
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)  
シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジ  
ン-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1  
-カルボニル) -メチオニン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4  
-カルボニル) -メチオニン  
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク  
ロヘキサ-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ  
キサ-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジ  
ン-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジ  
ン-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジ  
ン-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
シクロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
ロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボニ  
ル) -メチオニン  
N- (4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボニ  
ル) -メチオニン  
N- (1-シンナモイル-ビベリジン-4-カルボニ  
ル) -メチオニン

—598—

4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(トランス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビベリジン-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサノ-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサノ-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-4-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサノ-1-カルボニル)-チオブロリン  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサノ-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサノ-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸



41

N-(1-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸

42

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 10 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 20 N-(1-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(4-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(1-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 30 N-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 40 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
 50 酸

N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
 2-クロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロ

N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-  
2-クロロヘキサノ-1-カルボニル)-1-アミノシクロ

## キサンカルボン酸

N - (シス-4 - (2-クロロシナモイル) - シクロヘキサ-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1 - (2-ナフトイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (4 - (2-ナフトイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1 - (2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (トランス-4 - (2-ナフトイル) - シクロヘキサ-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (シス-4 - (2-ナフトイル) - シクロヘキサ-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (4 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (トランス-1 - (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサ-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (シス-1 - (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサ-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (トランス-4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサ-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (シス-4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサ-1-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N - (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

N - (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (1 - (3-フェニルプロピオニル-ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

3 - (1 - (3-フェニルプロピオニル-ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (1-シナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

3 - (1-シナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (1 - (2-クロロ-シナモイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

3 - (1 - (2-クロロ-シナモイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

3 - (1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

3 - (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (1 - (2-ナフトイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 酢酸

3 - (1 - (2-ナフトイル) - ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

3 - (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4 - (3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

3 - (4 - (3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

3 - (4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4 - (2-クロロシナモイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

3 - (4 - (2-クロロシナモイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

3 - (4 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

3 - (4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸

2 - (4 - (2-ナフトイル) - ビペリジン-1-カルボニル) - 酢酸

トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジ  
4-カルボニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸

50 シス 2 (1 (2 ナフトイル) ホモビベラジ

4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸  
 シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン  
 -1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペ  
 ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジ  
 ン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ビペ  
 ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン  
 酸  
 シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カル  
 ボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-  
 ビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸  
 シス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペ  
 ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸  
 シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペ  
 ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタン  
 カルボン酸  
 シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸  
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4  
 カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペ  
 ラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジ  
 ン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-  
 ビペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸  
 シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペ  
 ラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カル  
 ボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビ  
 ペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン  
 酸  
 シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ビペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸  
 シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペ  
 リジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン  
 カルボン酸  
 シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ビペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸  
 トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-  
 1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホ  
 モビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカル  
 ボン酸  
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン  
 酸  
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン  
 -1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸  
 E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-アクリル酸  
 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ビペラジ  
 ン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 Z-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ビペラジ  
 ン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボ  
 ニル)-アクリル酸  
 Z-3-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボ  
 ニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸

51

ズ-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-シンナモイル-ビペラジン-1-カルボ  
 ニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-シンナモイル-ビペラジン-1-カルボ  
 ニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペラジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペラジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペラジン-1-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペラジン-1-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-  
 4-カルボニル)-アクリル酸  
 ズ-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-  
 4-カルボニル)-アクリル酸

52

E-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-  
 4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-  
 4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ  
 ン酸  
 2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ  
 ン酸  
 2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カル  
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カル  
 ボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-  
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-  
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン  
 -1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン  
 -1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-シンナモイル-ビペラジン-1-カルボニ  
 ル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-シンナモイル-ビペラジン-1-カルボニ  
 ル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペラジン-1-  
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-  
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸

2- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン  
 1-カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン  
 1-カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
 ジン-1-カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
 ジン-1-カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル  
 ボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル  
 ボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2- (1- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモビベ  
 ラジン-4-カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (1- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモビベ  
 ラジン-4-カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (1- (2-ナフトイル) -ホモビベラジン-4-  
 カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (1- (2-ナフトイル) -ホモビベラジン-4-  
 カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ホモビベラジン-1-  
 カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ホモビベラジン-1-  
 カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 グリシン-1- (ベンジルオキシカルボニル) -ピペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモビベ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (ベンジルオキシカルボニル) -ピペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモビベ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ホモビ  
 ベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (3-フェニルプロピオニル) -ホモビ  
 ベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- シンナモイル-ピペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- シンナモイル-ホモビベラジンアミド塩  
 酸塩  
 グリシン-4- シンナモイル-ピペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- シンナモイル-ホモビベラジンアミド塩  
 酸塩

グリシン-1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジ  
 ンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (2-クロロシンナモイル) -ホモビベ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (2-クロロシンナモイル) -ホモビベ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (2-ナフトイル) -ピペラジンアミド  
 塩酸塩  
 グリシン-1- (2-ナフトイル) -ホモビベラジンア  
 ミド塩酸塩  
 グリシン-4- (2-ナフトイル) -ピペリジンアミド  
 塩酸塩  
 グリシン-4- (2-ナフトイル) -ホモビベラジンア  
 ミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ホモビ  
 ベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ホモビ  
 ベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ピペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ホモビベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ピペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ホモビベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピ  
 ペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ホ  
 モビベラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピ  
 ペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ホ  
 モビベラジンアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ  
 ンアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 L-バリン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペ  
 ラジンアミド塩酸塩

L-バリン-1-(3-フェニルプロピオン) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(3-フェニルプロピオン) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(3-フェニルプロピオン) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-シナモイル-ピペラジニアミド塩酸  
 塩  
 L-バリン-1-シナモイル-ホモピペラジニアミド  
 塩酸塩  
 L-バリン-4-シナモイル-ピペラジニアミド塩酸  
 塩  
 L-バリン-4-シナモイル-ホモピペラジニアミド  
 塩酸塩  
 L-バリン-1-(2-クロロシナモイル) -ピペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(2-クロロシナモイル) -ホモピ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(2-クロロシナモイル) -ピペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(2-クロロシナモイル) -ホモピ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(2-ナフトイル) -ピペラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 L-バリン-1-(2-ナフトイル) -ホモピペラジ  
 ニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(2-ナフトイル) -ピペラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 L-バリン-4-(2-ナフトイル) -ホモピペラジ  
 ニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ホモピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ホモピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホン) -  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホン) -  
 ホモピペラジニアミド塩酸塩

L-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホン) -  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホン) -  
 ホモピペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-(3-フェニルプロピオン) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-(3-フェニルプロピオン) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(3-フェニルプロピオン) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(3-フェニルプロピオン) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-シナモイル-ピペラジニアミド塩酸  
 塩  
 D-バリン-1-シナモイル-ホモピペラジニアミド  
 塩酸塩  
 D-バリン-4-シナモイル-ピペラジニアミド塩酸  
 塩  
 D-バリン-4-シナモイル-ホモピペラジニアミド  
 塩酸塩  
 D-バリン-1-(2-クロロシナモイル) -ピペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-(2-クロロシナモイル) -ホモピ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(2-クロロシナモイル) -ピペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(2-クロロシナモイル) -ホモピ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-(2-ナフトイル) -ピペラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-バリン-1-(2-ナフトイル) -ホモピペラジ  
 ニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(2-ナフトイル) -ピペラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-バリン-4-(2-ナフトイル) -ホモピペラジ  
 ニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル) -ホモ  
 ピペラジニアミド塩酸塩



11-バリリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ  
 ビペリジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ビペラジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ビペリジンアミド塩酸塩  
 11-バリリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジル  
 オキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジル  
 オキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジル  
 オキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジル  
 オキシカルボニル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ  
 ニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ  
 ニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ  
 ニルプロピオニル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ  
 ニルプロピオニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シナモ  
 イル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シナモ  
 イル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シナモ  
 イル-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シナモ  
 イル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク  
 ロロシナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク  
 ロロシナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク  
 ロロシナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク  
 ロロシナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩

1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ  
 フトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ  
 フトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ  
 フトイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ  
 フトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベ  
 ンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベ  
 ンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベ  
 ンジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベ  
 ンジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3  
 -クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩  
 酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3  
 -クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミ  
 ド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3  
 -クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩  
 酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3  
 -クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミ  
 ド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ  
 チルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ  
 チルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩酸  
 塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ  
 チルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ  
 チルベンゼンスルホニル)-ホモビペリジンアミド塩酸  
 塩  
 1-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 1-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ  
 ペラジンアミド塩酸塩  
 1-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 1-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ  
 ペリジンアミド塩酸塩  
 1-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビ  
 ペラジンアミド塩酸塩  
 1-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホ  
 モビペラジンアミド塩酸塩

- L-ブロリン-4- (4-メチルベンゼンスルホンル) -  
 -ホモビペリジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ  
 ペリジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (3-フェニルプロピオンル) -ビ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (3-フェニルプロピオンル) -ホ  
 モビペラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (3-フェニルプロピオンル) -ビ  
 ペリジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (3-フェニルプロピオンル) -ホ  
 モビペリジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1-シンナモイル-ビペラジニアミド塩  
 酸塩  
 D-ブロリン-1-シンナモイル-ホモビペラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-ブロリン-4-シンナモイル-ビペリジニアミド塩  
 酸塩  
 D-ブロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (2-クロロシンナモイル) -ビペ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (2-クロロシンナモイル) -ホモ  
 ビペラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (2-クロロシンナモイル) -ビペ  
 リジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (2-クロロシンナモイル) -ホモ  
 ビペリジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (2-ナフトイル) -ビペラジニア  
 ミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (2-ナフトイル) -ホモビペラジ  
 ニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (2-ナフトイル) -ビペリジニア  
 ミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (2-ナフトイル) -ホモビペリジ  
 ニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ホ  
 モビペラジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビ  
 ペリジニアミド塩酸塩  
 D-ブロリン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ホ  
 モビペリジニアミド塩酸塩

- L-チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリ  
 ジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)  
 -ビペラジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)  
 -ホモビペラジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)  
 -ビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)  
 -ホモビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ビペラジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ホモビペラジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ビペリジニアミド塩酸塩  
 L-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホ  
 モビペラジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビ  
 ペリジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホ  
 モビペリジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)  
 -ビペラジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)  
 -ホモビペラジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)  
 -ビペリジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)  
 -ホモビペリジニアミド塩酸塩  
 D-チオブロリン-1-シナモイル-ビペラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-チオブロリン-1-シナモイル-ホモビペラジ  
 ニアミド塩酸塩

1) -チオブロリン-4-シナモイル-ビペリジンアミ  
 ド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-シナモイル-ホモビペリジン  
 アミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(2-クロロシナモイル)-  
 ビペラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(2-クロロシナモイル)-  
 ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(2-クロロシナモイル)-  
 ビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(2-クロロシナモイル)-  
 ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジ  
 ンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ビペラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 1) -チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 などを挙げることができる。又本反応に用いることので  
 きる前記式化5で表わされる化合物としては例えば  
 メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコ  
 ール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコ  
 ール、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-  
 ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオペ

ンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプ  
 チルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニル  
 アルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルア  
 ルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルア  
 ルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチル  
 メチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、  
 シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチ  
 ルアルコール、シナミルアルコール、ベンジルアルコ  
 ール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフ  
 トール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チ  
 アゾリジン、3,4-デヒドロピロリジン  
 ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン  
 L-2-エトキシカルボニルアゼチジン  
 3-エトキシカルボニルアゼチジン  
 L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン  
 3-ヒドロキシメチルアゼチジン  
 L-2-エトキシカルボニルピロリジン  
 L-3-エトキシカルボニルピロリジン  
 L-2-ヒドロキシメチルピロリジン  
 L-3-ヒドロキシメチルピロリジン  
 L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン  
 L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン  
 L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン  
 L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン  
 L-2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリ  
 ジン  
 3-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン  
 L-2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジ  
 ン  
 3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン  
 L-2-メトキシカルボニル-ビペリジン  
 L-3-メトキシカルボニル-ビペリジン  
 4-メトキシカルボニル-ビペリジン  
 L-2-ヒドロキシメチル-ビペリジン  
 L-3-ヒドロキシメチル-ビペリジン  
 4-ヒドロキシメチル-ビペリジン  
 L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メ  
 トキシカルボニルチオモルホリン  
 L-3-ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒド  
 ロキシメチルチオモルホリン  
 などを挙げることができる。  
 【0026】本反応を行なうにあたっては、前記式化4  
 のE<sup>+</sup>が水酸基である化合物と、前記式化5のE<sup>+</sup>が水  
 素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合  
 剤として  
 ・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)  
 カルボジイミド塩酸塩(EDC)  
 ・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)  
 ・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロ  
 ヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル

・塩化ピバロイル

・塩化メタスルホニル

・塩化4-メチルベンゼンスルホニル

などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式(4)のE'と前記式(5)のE'が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

縮合剤(E', E')が同一で水素原子)

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃ないし-20℃において円滑に進行するものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体を得ることができる。例えば、前記化1におけるCにアルコキシカルボニル基を有する場合、水素化ホウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体へ導き、更にアルコール体をピリジンで酸化しオキソ酸体等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体へ導くことができる。又、前記化1におけるWにs-ベンジルスズチン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドに導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基に導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-2-カルボン酸 (5.5g) を2N-水酸化ナトリウム溶液 (25ml) に溶解し、氷冷撹拌下にベンジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液 (25ml) および2N-水酸化ナトリウム溶液 (25ml) を同時に滴下し、さらに室温にて2時間撹拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性 (pH=1) とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機溶媒を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た (7.98g)。

【0031】NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.43(m, 5H), 5.05~5.20(m, 2H), 3.90~4.35(m, 2H), 2.88~3.25(m, 2H), 2.45~2.60(m, 1H), 2.03~2.15(m, 1H), 1.40~1.80(m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-3-カルボン酸

D, L-β-ペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た (10.71g)。

【0032】NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.85~5.05(m, 1H), 4.00~4.19(m, 1H), 2.93~3.15(m, 1H), 2.15~2.35(m, 1H), 1.20~1.80(m, 3H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボン酸

β-ペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た (50.35g)。

【0033】NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.00~4.23(m, 2H), 2.85~3.05(m, 2H), 2.52 (t 10.8Hz, 3.9Hz, 1H), 1.80~2.03(m, 2H), 1.55~1.80(m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-α-ゼチジン-2-カルボン酸

既知の方法 (Agr. Biol. chem. vol. 37 No. 3, 049 (1973)) に従って合成したD, L-α-ゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た (9.87g)

【0034】NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-α-ゼチジン-2-カルボン酸 L-α-ゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量 (1.96g)

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例6 β-ペリジン-4-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

β-ペリジン-4-カルボン酸 (25g) をエタノール (200ml) に懸濁し、氷冷撹拌下に塩化チオニル (28.9ml) を滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た (36.3g)。

【0035】NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 4.18 (g 7.1Hz, 2H), 3.30~3.45(m, 2H), 2.99~3.14(m, 2H), 2.57~2.78(m, 1H), 2.05~2.30(m, 4H), 1.27 (t 7.1Hz, 3H)

参考例7 1-シクロペンタンカルボニルβ-ペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物 (5.8g) を塩化メチレン (100ml) に溶解

1. 氷冷撹拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロペンタンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間撹拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃縮を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 4.30~4.55(m, 1H), 3.80~4.10(m, 1H), 2.70~3.25(m, 3H), 2.59(t, 1H), 0.5H, 4.1H, 1H), 1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフエン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

チオフエン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.44g)。

【0037】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.43~7.48(m, 1H), 7.25~7.33(m, 1H), 7.03~7.08(m, 1H), 4.21~4.45(m, 2H), 3.05~3.29(m, 2H), 2.67(t, 10.5H, 4.1H, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボン酸

塩化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(10.1g)。NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.35~7.55(m, 5H), 4.40~4.70(m, 1H), 3.60~3.90(m, 1H), 2.95~3.16(m, 2H), 2.63(t, 10.6H, 4.1H, 1H), 1.60~2.15(m, 4H)

参考例10 1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニ酸フェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20~7.37(m, 4H), 6.97~7.04(m, 1H), 4.02~4.15(m, 2H), 2.95~3.10(m, 2H), 2.57(t, 10.9H, 4.0H, 1H), 1.90~2.02(m, 2H), 1.55~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

トールエンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.64(d, 8.3H, 1H), 7.33(d, 7.9H, 2H), 3.60~3.70(m, 2H), 2.44~2.5H, 2.10~2.53(m, 2H), 2.29(t, 10.7H, 4.0H, 1H), 1.75~2.05(m, 1H)

参考例12 1-(L-N-ベンジルオキシカルボニル)ノロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁し、氷冷下撹拌にトリエチルアミン(2.91g)及びL-N

-ベンジルオキシカルボニルプロリンD-ニトロフェニルニステル(4.44g)を加えた。18時間撹拌後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分取したのち、有機層を10%-炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃縮を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20~7.42(m, 5H), 4.97~5.26(m, 2H), 3.45~4.86(m, 5H), 1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(L-N-ベンジルオキシカルボニル)チオプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷冷撹拌下にジクロロヘキシルカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分撹拌後室温でさらに2時間撹拌した。氷冷下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.3g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.11~7.45(m, 5H), 5.00~5.30(m, 2H), 3.23~3.40(m, 1H), 3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

クロル炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 4.34(q, 7.1H, 2H), 3.95~4.23(m, 2H), 2.80~3.00(m, 2H), 2.51(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.87~2.00(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H), 1.26(t, 7.1H, 3H)

参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ビペリ

## ジシジン-4-カルボン酸

1-フェニルブチルジカルボネートを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (3.68g).

【0045】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.90~4.15(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(t, 1H, 5H, 3.8H, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.55~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

## 参考例16 1-アセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

無水酢酸を用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (0.14g).

【0046】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(m, 1H), 3.10~3.23(m, 1H), 2.80~2.93(m, 1H), 2.59(t, 1H, 5H, 3.8H, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(m, 2H), 1.59~1.80(m, 2H)

## 参考例17 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸ベンジルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (5.94g).

【0047】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.17~7.33(m, 5H), 4.35(s, 2H), 3.87~4.05(m, 2H), 2.84~3.04(m, 2H), 2.52(t, 1H, 5H, 4.0H, 1H), 1.80~1.99(m, 2H), 1.45~1.83(m, 2H)

## 参考例18 1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-フェニルプロピオニルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (15.73g).

【0048】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(m, 1H), 3.65~3.88(m, 1H), 2.97(t, 8.0H, 2H), 2.64(t, 8.0H, 2H), 2.40~3.15(m, 3H), 1.75~2.08(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H)

## 参考例19 1-シナモイル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸 (4.65g) を 2N-NaOH (18ml) に溶解し、氷冷下攪拌しながら、塩化シナモイル (5.6g) および 2N-NaOH (8ml) を同時に加えた。1時間攪拌後に反応液をエーテルで2回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性 (pH=1) にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た (6.539g). mp 189.5~191.1°C

NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ) : 7.59~7.64(m, 2H), 7.55(d, 15.6H, 1H), 7.32~7.44(m, 3H), 7.15(d, 15.6H, 1H), 4.38~4.48(m, 1H), 4.15~4.25(m, 1H), 3.25~3.40(m, 1H), 2.93~3.06(m, 1H), 2.64(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.94~2.08(m, 2H), 1.55~1.75(m, 2H)

## 参考例20 1-フェニルアセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (11.23g).

【0049】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2

H), 3.00~3.15(m, 1H), 2.81~2.97(m, 1H), 2.52(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.35~2.00(m, 4H)

## 参考例21 1-(4-フェニルブチル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-フェニルブチルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (20.6g).

【0050】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.14~7.33(m, 5H), 4.32~4.49(m, 1H), 3.64~3.80(m, 1H), 2.97~3.15(m, 1H), 2.74~2.93(m, 1H), 2.67(t, 7.5H, 2H), 2.56(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 2.34(t, 7.6H, 2H), 1.96(t, 7.6H, 2H), 1.85~2.03(m, 2H), 1.57~1.73(m, 2H)

## 参考例22 1-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

2-クロロシナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (14.98g).

【0051】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.98(d, 15.5H, 1H), 7.20~7.63(m, 4H), 6.86(d, 15.5H, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.95~4.15(m, 1H), 2.85~3.38(m, 2H), 2.67(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.20~2.10(m, 4H)

## 参考例23 1-(3-クロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-クロロシナモイルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.54g).

【0052】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60(d, 15.5H, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23~7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4H, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.90~4.20(m, 1H), 2.90~3.42(m, 2H), 2.67(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.92~2.12(m, 2H), 1.68~1.88(m, 2H)

## 参考例24 1-(4-クロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-クロロシナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (11.61g).

【0053】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.62(d, 15.4H, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.85(d, 15.4H, 1H), 4.35~4.62(m, 1H), 3.90~4.15(m, 1H), 2.90~3.40(m, 2H), 2.65(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.95~2.10(m, 2H), 1.68~1.85(m, 2H)

## 参考例25 1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物 (7.49g) をクロロホルム (100ml) に溶解し、氷冷攪拌下にトリエチルアミン (10.8ml) を加え、次いでイソシアン酸2-クロロフェニルエステル (4ml) を滴下し、氷冷下1時間さらに室温で1時間攪拌した。反応液を1N-塩酸、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメクノール (50ml) に溶解し、 $\text{NaOH}$  (2.2g) の水溶液を氷冷下加えたのを室温に戻し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解しエーテルで2回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

析出した結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た (7g)。

【0054】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.16 (dd, 8.3Hz, 1.5H, 1H), 7.35 (dd, 8.0Hz, 1.5H, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt, 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.98~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸3-クロロフェニルエステルを用いて参考例25に準ずる方法で標記化合物を得た (9.03g)。

【0055】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.50 (t, 1.9Hz, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt, 7.5Hz, 1.9Hz, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02 (m, 2H), 1.56~1.74 (m, 2H)

参考例27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸4-クロロフェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (9.08g)。

【0056】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.26~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.75 (m, 2H)

参考例28 1-(1-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (13.58g)。

【0057】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.36~7.55 (m, 4H), 4.68~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例29 1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.01g)。

【0058】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例30 N-ベンジロキシカルボニル-ピペラジ

無水ピペラジン (20.7g) を水 (20ml) と酢酸 (200ml) との混合溶液に溶解し、撹拌しながらベンジロキシカルボニルクロリド (30ml) を滴下した。室温で1夜撹拌後、反応液を濃塩酸 (10ml) と水 (100ml) を加えて、ジクロロメタンで3回洗浄した。水層を50%NaOH溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下ろ液を留去し、標記化合物 (23.94g) を得た。

【0059】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.27~7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t, 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例31 ピペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例15で得られた化合物 (7.5g) 及び4-N, N-ジメチルアミノピリジン (4.39g) をベンゼン (150ml) に溶解し、氷冷撹拌ジシクロヘキシルカルボジイミド (8.25g) を少量ずつ加えた。1時間撹拌下にベンジルアルコール (4.32g) のベンゼン (50ml) 溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下ろ液を留去した。残留物を4N-塩化水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た (8.3g)。

【0060】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, J=10.5Hz, 4Hz, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H)

参考例32 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸 (10g) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、氷冷撹拌下にピロリジン (19ml) を滴下し、その後室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下ろ液を留去し、標記化合物を得た (9.49g)。

【0061】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, J=12Hz, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, J=6Hz, 2H), 1.88 (quintet, J=6Hz, 2H)

参考例33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸

チアゾリジンを用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た (11.53g)。

【0062】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, J=21Hz, 2H), 3.81 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例34 E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル (9.7g) をクロロホルム (150ml) 溶液に、氷冷下撹拌しながらジシクロヘキシルカルボジイミド (13.88g) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下し、10分間撹拌後ピロリジン (5.6ml) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下した。さらに室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し (不溶物は濾去する) した。酢酸



エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.30(d, J=15Hz, 1H), 6.88(d, J=15Hz, 1H), 3.45~3.55(m, 4H), 1.85~2.10(m, 4H)

#### 参考例35 Z-(3-ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 6.57(d, J=12Hz, 1H), 6.39(d, J=12Hz, 1H), 3.55~3.70(m, 4H), 1.95~2.15(m, 4H)

#### 参考例36 L-バリンピロリジンアミド

L-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-バリンN-ヒドロキスクシンイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下撹拌下、ピロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一晩撹拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、氷10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 3.40~3.60(m, 4H), 3.28(d, J=6Hz, 1H), 1.80~2.01(m, 5H), 1.72(bs, 1H), 0.98(t, d=9Hz, 6H)

#### 参考例37 L-バリン-チアゾリジンアミド

L-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を加え、15分間撹拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜撹拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間撹拌させた。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水をNaHCO<sub>3</sub>でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 4.46~4.72(m, 2H), 3.68~4.02(m, 2H), 3.30~3.40(m, 1H), 2.95~3.14(m, 2H), 1.80~1.98(m, 1H), 1.65(bs, 2H), 0.99(d, 6.8Hz, 3H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H)

#### 参考例38 L-プロリンプロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン・P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下撹拌しながらピロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%-NaHCO<sub>3</sub>溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(950mg)を懸濁させ水素雰囲気下一夜撹拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 3.70~3.80(m, 1H), 3.33~3.60(m, 4H), 3.10~3.27(m, 1H), 2.82(dt, 10 0.8Hz, 6.9Hz, 1H), 2.45~2.65(m, 1H), 1.59~2.17(m, 8H)

#### 参考例39 L-バリン-L-プロリノール・塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、氷冷下撹拌しながらL-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-バリンN-ヒドロキスクシンイミド(6.29g)を加えた。一夜撹拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモホリン(4.4ml)を加えた。一夜撹拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 4.35~4.48(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 3.20~3.70(m, 3H), 1.60~2.13(m, 5H), 0.98(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

#### 参考例40 L-バリン-L-チオプロリンエチルエステル塩酸塩

L-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し撹拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでジバロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間撹拌した。次いで室温に戻し1時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、

一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N  $\text{KHCO}_3$  溶液、水、0.5N-塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を得た。得られた tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を 1N 塩酸-酢酸エチル (10ml) に溶解し、30分撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.85g) を得た。

【0071】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 4.80~5.20(m, 2H), 4.63(d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 3.19~3.45(m, 2H), 2.15~2.40(m, 1H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H), 1.17(d, 7.0Hz, 3H), 1.09(d, 6.9Hz, 3H)

参考例41 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン

L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g) のジクロロメタン溶液に、氷冷下撹拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g) に次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボイミド塩酸塩 (33.47g) を加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水と  $\text{NaHCO}_3$  溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニンエチルエステル (63.05g) を得た。

【0072】得られた前記エステル体 (63g) をメタノールに溶解した溶液に氷冷下撹拌しながら1N  $\text{NaOH}$  (326ml) を加え30分間撹拌した。反応溶液1N-塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物1N  $\text{NaOH}$  を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ1N-塩酸を加えpH2とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (54.76g) を得た。

【0073】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.51(d, 7.3Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.74(m, 1H), 4.10~4.32(m, 2H), 2.75~2.97(m, 2H), 2.56(t, 7.1Hz, 2H), 2.36(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.95~2.29(m, 2H), 1.78~1.94(m, 2H), 1.55~1.77(m, 2H)

参考例42 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロリン

L-プロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.53~4.62(m, 1H), 4.10~4.35(m, 2

H), 3.49~3.71(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.48~2.64(m, 1H), 1.55~2.45(m, 6H)

参考例43 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン

L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.50~7.00(bs, 1H), 5.13(s, 2H), 5.05~5.13(m, 1H), 4.50~4.90(m, 2H), 4.00~4.35(m, 2H), 3.20~3.50(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.55~2.70(m, 1H), 1.60~2.00(m, 4H)

参考例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.04~4.33(m, 2H), 2.75~3.00(m, 2H), 2.37(t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14(m, 14H)

参考例45 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-イソ酪酸

$\alpha$ -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.43(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05~4.30(m, 2H), 2.73~2.98(m, 2H), 2.29(t, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93(m, 4H), 1.56(s, 6H)

参考例46 グリシン-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジニアミド塩酸塩

N-(1-ブトキシカルボニル)-グリシン (5.255g) のクロロホルム溶液に塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.2ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.90ml) を加え、15分間反応させる。続いて参考例30で得られた化合物 (6.608g) を加え一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ1N-塩酸、飽和食塩水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】得られた残留物 (5.5g) を4N-HCl-酢酸エチル (10ml) に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g) を得た。

【0079】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.40~3.70(m, 8H)

参考例47 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

4-塩酸塩と参考例17で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.20g)。

【0080】NMR( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD): 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(m, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(t, 1H), 1.0H, 3.9H, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例48 N-(1-シシナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸

1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例19で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.26g)。

【0081】NMR( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD): 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d, 15.5H, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d, 15.5H, 1H), 4.4~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(t, 10.9H, 3.8H, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例49 N-(1-(3-フェニルプロピオン)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸

1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例18で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(1.69g)。

【0082】NMR( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD): 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.38~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 3H), 2.53(t, 11.0H, 3.9H, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例50 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸(900mg)及びトリエチルアミン(1.1g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷撹拌下参考例30の化合物(2.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、室温に戻し2日間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機層を含む酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.1g)。

【0083】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例51 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸と参考例31の化合物から参考例50に準ずる方法で標記化合物を得た(1.7g)。

【0084】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.85(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(3.2g)およびL-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩

(4.23g)のクロロホルム(200ml)溶液に、氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステオマー混合物として得た(2.96g)。

【0085】尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R<sub>1</sub>: 塩化メチレン: アセトン=10:1, R<sub>2</sub>: 酢酸エチルを用いている。

【0086】融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(t, J=7.2Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>2</sub> 0.58

R<sub>2</sub> 0.62

実施例2 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(3.2g)と、L-メチオニンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.43g)

融点(℃): 78.5~80.5

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.83~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>2</sub> 0.47

R<sub>2</sub> 0.53

実施例3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(4.23g)と、L-メチオニンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(3.2g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(1.68g)

融点(℃): 91.2~96.4℃

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14.5Hz, J=7.41Hz, 1H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 1H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>2</sub> 0.38

R<sub>f</sub> 0.51

実施例4 N-(1,1-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-2-カルボニル) (L)-メチオニエチルエステル

市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン(3.02g)、L-メチオニエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)のクロロホルム懸濁液に氷冷撹拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.85g)、トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た(4.86g)。

【0087】融点(℃):69.7~72.6

NMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.37(m,5H), 6.58-6.68(m,1H), 5.17(s,2H), 4.57-4.67(m,1H), 4.28-4.40(m,1H), 4.10-4.27(m,2H), 3.40-3.62(m,2H), 1.87-2.51(m,6H), 2.06(s,3H), 1.25-1.36(m,3H)

R<sub>f</sub> R 0.45R<sub>e</sub> 0.54

実施例5 N-(1,1-1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-2-カルボニル) (L)-メチオニエチルエステル

参考例4で得られた化合物(2.85g)と、L-メチオニエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.64g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.36(s,5H), 5.16(s,2H), 4.62-4.78(m,2H), 4.16-4.25(m,2H), 3.88-4.05(m,2H), 2.40-2.57(m,2H), 2.05(s,3H), 1.90-2.22(m,3H), 1.26-1.31(m,3H)

R<sub>f</sub> R 0.43R<sub>e</sub> 0.52

実施例6 N-(1,1-1-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルアラニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(2.63g)及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.30g)の塩化メチレン(150ml)に懸濁液に氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.01g)、次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.97g)を加え、一夜撹拌した。反応混合物を1N-塩酸飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た(3.43g)。

【0088】収率

融点(℃):68.8~73.6

NMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.05-7.35(m,10H), 6.25-6.52(m,1H), 5.13(s,2H), 4.72-4.88(m,2H), 4.18(q, J=14.22Hz, J=7.02Hz, 2H), 3.65-4.08(m,1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=5.3Hz, 1H), 2.83-3.08(m,2H), 2.17-2.58(m,2H), 1.25-1.68(m,1H), 1.21-1.27(m,3H)

R<sub>f</sub> R 0.62R<sub>e</sub> 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルアラニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(1.71g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーでジアステレオマーを分離した。

【0089】融点(℃):121.5~126.1 カラムで光に分取

20 NMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.05-7.48(m,10H), 6.05-6.48(m,1H), 5.11(d, J=3.87Hz, 2H), 4.76-4.88(m,1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.60-4.15(m,2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=6.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(m,1H), 1.35-1.90(m,4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.50R<sub>e</sub> 0.62

融点(℃):115.1~115.9 カラムで先に分取

30 NMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.05-7.40(m,10H), 5.93-6.28(m,1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 4.13(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(m,2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(m,2H), 2.17-2.33(m,1H), 1.35-1.95(m,4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.50R<sub>e</sub> 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.18g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.78g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(5.03g)

融点(℃):100.0~105.6

NMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.04-7.44(m,10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.8Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 2H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.45R<sub>e</sub> 0.50

50 実施例9 N-(1-1-ベンジルオキシカルボニル

81

(1-リジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

1-N-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5.52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(6.44 g)

融点(℃): 64.8~70.4

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.00-7.40(m, 11H), 5.05-5.17(m, 2H), 4.81(q, J=14.16Hz, J=6.96Hz, 1H), 4.08-4.38(m, 3H), 3.55-3.50(m, 2H), 2.95-3.20(m, 2H), 1.82(brs, 2H), 1.20-1.28(m, 3H)

Rf R: 0.50

R: 0.57

実施例10 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物(1.90 g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.85 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.27 g)

融点(℃): 70.3~72.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.10-7.34(m, 11H), 5.10(s, 2H), 4.84(q, J=14.13Hz, J=6.61Hz, 1H), 4.67(t, J=8.19Hz, 1H), 4.16(q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95(q, J=16.2Hz, J=7.97Hz, 1H), 3.80(q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19(dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02(dd, J=13.86Hz, J=6.96Hz, 1H), 2.20-2.50(m, 2H), 1.22(t, J=7.11Hz, 3H)

Rf R: 0.47

R: 0.55

実施例11 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-L-ロイシンエチルエステル

参考例30で得られた化合物(3.78 g)及びL-ロイシンエチルエステル(2.49 g)の無水テトラヒドロフラン(100 ml)溶液に、氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール(2.78 g)を加え、室温で一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄。水層は酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た(1.67 g)。

【0.090】収率

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.44(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.97(d, 8.3Hz, 1H), 4.44(dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10-4.30(m, 2H), 3.33-3.62(m, 5H), 2.05-2.22(m, 1H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.95(d, 6.9Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.39

82

R: 0.52

実施例12 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例30で得られた化合物(2.58 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(2.43 g)を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.337 g)

融点(℃): 107.0~108.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.44(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.54(s, 1H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 3.30-3.63(m, 6H), 1.25-2.06(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.31

R: 0.49

実施例13 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-L-ロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20 g)と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩(2.39 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.72 g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.40(m, 5H), 5.91(d, 8.3Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.30(m, 2H), 2.77-2.95(m, 2H), 2.31(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45-1.92(m, 7H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H), 0.912(d, 6.1Hz, 3H), 0.937(d, 6.2Hz, 3H)

Rf R: 0.43

R: 0.52

実施例14 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-L-ロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63 g)と、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩(1.82 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35 g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40(m, 5H), 6.00(d, 8.3Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.59-4.68(m, 1H), 4.10-4.30(m, 2H), 3.72(s, 3H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.14-1.96(m, 7H), 0.93(d, 5.3Hz, 3H)

Rf R: 0.39

R: 0.49

実施例15 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-L-ロイシン-tert-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63 g)と、L-ロイシン-tert-ブチルエステル塩酸塩(2.23 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.84 g)

50 84 g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 5.81-5.92(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(d, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.99(m, 7H), 0.94(d, 6.2Hz, 6H)

Rf R 0.51

R<sub>2</sub> 0.55

実施例16 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)- (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.29g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 87.4~88.3

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.09-7.42(m, 10H), 5.90-5.98(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.71-4.79(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.02-3.15(m, 2H), 3.70-3.91(m, 2H), 2.23(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.88(m, 4H), 1.43(s, 9H)

Rf R 0.50

R<sub>2</sub> 0.59

実施例17 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-グリシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、グリシンエチルエステル塩酸塩(1.72g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.63g)

融点(℃): 98.1~100.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.95-6.08(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34(m, 2H), 4.03(d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.94(m, 4H), 1.29(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.26

R<sub>2</sub> 0.40

実施例18 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)- (L)-フェニルグリシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-フェニルグリシンエチルエステルp-トルエンスルホン酸塩(3.37g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.50g)

融点(℃): 115.1~116.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.45(m, 10H), 6.16(d, 6.8Hz, 1H), 5.56(d, 7.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.34(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-1.95(m, 4H)

Rf R 0.39

R<sub>2</sub> 0.54

実施例19 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン)-ザルゴシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、ザルゴシ

ンチルエステル塩酸塩(1.34g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.57g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.32(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.69-2.99(m, 3H), 1.60-1.85(m, 4H)

Rf R 0.33

R<sub>2</sub> 0.36

実施例20 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)- (L)-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-アラニンエチルエステル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.63g)

融点(℃): 95.0~98.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43(m, 5H), 6.01-6.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.30(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 4H), 1.40(d, 7.1Hz, 3H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.32

R<sub>2</sub> 0.46

実施例21 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-β-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.49g)

融点(℃): 101.9~103.4℃

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41(m, 5H), 6.10-6.21(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.16(q, 7.2Hz, 2H), 4.06-4.30(m, 2H), 3.52(d, 5.8Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91(m, 2H), 2.52(t, 5.9Hz, 2H), 2.22(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88(m, 4H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.20

R<sub>2</sub> 0.36

実施例22 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)- (L)-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-バリンエチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.20g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.42(m, 5H), 6.04(d, 8.7Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31(m, 4H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.35(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10-2.24(m, 1H), 1.60-1.92(m, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 7.0Hz, 3H)

Rf R 0.42

R<sub>2</sub> 0.53

実施例23 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、D-バリンエチルエステル塩酸塩(0.91g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.66g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.98(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.06-4.33(m, 4H), 2.74-2.93(m, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.04-2.24(m, 1H), 1.59-1.95(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.43(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R 0.41

R<sub>2</sub> 0.55

実施例24 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-イソロイシメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-イソロイシメチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.75g)

融点(℃): 101.9-103.4

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.41(m, 5H), 6.03(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.61(dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.33(t, 11.3Hz, 3.6Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 5H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.08-1.23(m, 1H), 0.92(t, 7.4Hz, 3H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R 0.40

R<sub>2</sub> 0.52

実施例25 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ノルロイシン-ε-チルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-ノルロイシンエチルエステル塩酸塩(0.978g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃): 78.8-79.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 6.03(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.07-4.31(m, 4H), 2.73-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94(m, 6H), 1.25(t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41(m, 4H), 0.69(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R 0.40

R<sub>2</sub> 0.57

実施例26 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジル-β-リシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-O-ベンジル-β-リシンエチルエステル塩酸塩(1.30g)

を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.92g)

融点(℃): 113.0-114.4

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.45(m, 10H), 6.31(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.71(dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57(m, 2H), 4.20(q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33(m, 2H), 3.61-3.95(m, 2H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.42

R<sub>2</sub> 0.54

実施例27 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-エチル-システインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-S-エチル-システインエチルエステル塩酸塩(1.07g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.59g)

融点(℃): 104.1-109.5

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.46(m, 5H), 6.25-6.38(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.78(dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36(m, 2H), 2.72-3.10(m, 4H), 2.52(q, 7.4Hz, 2H), 2.35(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99(m, 4H), 1.30(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.4Hz, 3H)

Rf R 0.41

R<sub>2</sub> 0.55

実施例28 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-ベンジル-システインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-S-ベンジル-システインエチルエステル塩酸塩(2.76g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.11g)

融点(℃): 79.2-79.8

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.21-7.42(m, 10H), 6.16(d, 7.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.73-4.81(m, 1H), 4.07-4.32(m, 4H), 3.69(s, 2H), 2.75-2.99(m, 4H), 2.26(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.45

R<sub>2</sub> 0.54

実施例29 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チロシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-チロシンエチルエステル塩酸塩(2.46g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.00g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.42(m, 5H), 6.92(d, 8.4Hz, 2H), 6.73(d, 8.5Hz, 2H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.78-4.87(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.08-4.27(m, 2H),

2.95-3.15(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.25(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R: 0.20

R<sub>2</sub>: 0.45

実施例30 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-α-ベンジロ-チロシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-α-ベンジロチロシンメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(4.29g)

融点(℃): 93.1~95.1

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.45(m, 10H), 6.85-7.01(m, 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.78-4.89(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85(m, 4H)

Rf R: 0.35

R<sub>2</sub>: 0.53

実施例31 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.15g)

融点(℃): 非晶質

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 5.12-5.21(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.05-7.45(m, 5H), 6.91-6.99(m, 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.31(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.18(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.82(m, 4H)

Rf R: 0.24

R<sub>2</sub>: 0.45

実施例32 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-アクリル酸-エチルエステル

実施例28で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(30ml)溶液に攪拌下3.5%過酸化水素水溶液を加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物のアセトニトリル(50ml)溶液に、炭酸カリウム(27.6mg)を加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで戻し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物として得た(3.5mg)。

{0.091} 融点(℃): 油状

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.81(s, 1H), 7.19-7.45(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38(m, 2H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98(m, 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.25

R<sub>2</sub>: 0.57

実施例33 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(℃): 油状

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80(m, 2H), 2.80-2.99(m, 2H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R: 0.32

R<sub>2</sub>: 0.33

実施例34 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(℃): 油状

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20(m, 3H), 4.03-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.47(m, 2H), 2.70-3.03(m, 2H), 2.44-2.70(m, 1H), 1.52-2.00(m, 4H)

Rf R: 0.40

R<sub>2</sub>: 0.46

実施例35 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(℃): 油状

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92(m, 0.35H), 4.68-4.78(m, 0.65H), 3.90-4.36(m, 4H), 3.97(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00(m, 3H), 2.10-2.47(m, 2H), 1.53-1.90(m, 4H)

Rf R: 0.26

R<sub>2</sub>: 0.29

50 実施例36 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-



ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.71g)と、D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.52g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.3Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(s, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.10

R: 0.47

実施例37 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.94g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.77g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

Rf R: 0.31

R: 0.42

実施例38 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.42g)と、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.27g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.43(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.95(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 5H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.27

R: 0.38

実施例39 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 76.9~81.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.28

R: 0.46

実施例40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.88g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.08(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R: 0.38

R: 0.52

実施例41 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.71g)と、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.73g)

融点(℃): 82.7~84.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.00(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.35

R: 0.52

実施例42 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.11g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 11.2Hz, 3.8Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.55

R: 0.60

50 実施例43 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

ペリジーン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.73g)

融点(℃): 112.5 ~ 115.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.36

R<sub>0</sub> 0.56

実施例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジーン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.32g)

融点(℃): 141.1 ~ 146.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.35

R<sub>0</sub> 0.58

実施例45 N-(1-シクロペンタンカルボニル-4-ビペリジーン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1.13g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 22H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.19

R<sub>0</sub> 0.39

実施例46 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1.20g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.18

R<sub>0</sub> 0.40

実施例47 N-(1-ベンゾイル-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.16

R<sub>0</sub> 0.35

実施例48 N-(1-(N-フェニル-カルバモイル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 182.2 ~ 184.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.10

R<sub>0</sub> 0.42

実施例49 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.17g)

融点(℃): 155.3 ~ 159.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.47

R<sub>0</sub> 0.59

実施例50 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1.80g)と、1-ア

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩  
(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記  
化合物を得た。(1.02g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.95-5.23(m, 2H), 1.25-1.76(m, 2H), 4.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 22H)

Rf R 0.12

R<sub>2</sub> 0.21

実施例51 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例13で得られた化合物(1.67g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.92g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.24g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.72-5.27(m, 4H), 4.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

Rf R 0.17

R<sub>2</sub> 0.39

実施例52 N-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例14で得られた化合物(1.01g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80g)

融点(℃):110.8~111.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13(t, 7.1Hz, 2H), 4.03-4.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.70(t, 11.3Hz, 3.0Hz, 1H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.09(m, 6H)

Rf R 0.25

R<sub>2</sub> 0.40

実施例53 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例15で得られた化合物(1.15g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.03g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.19(m, 2H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.06(m, 14

H)

Rf R<sub>2</sub> 0.30

R<sub>2</sub> 0.48

実施例54 N-(1-アセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例16で得られた化合物(0.856g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.55g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

Rf R<sub>2</sub> 0.06

R<sub>2</sub> 0.08

実施例55 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピロリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)のクロロホルム溶液に氷冷撹拌下ピロリジン(3.06ml)、トリエチルアミン(1.71ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.35g)を順次加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0.45g)を得た。

[0092] 融点(℃):88.0~88.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.21

R<sub>2</sub> 0.22

実施例56 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、チアゾリジン(2.18g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.17g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.15(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

Rf R<sub>2</sub> 0.37

R<sub>2</sub> 0.41

実施例57 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、ピペリジ

(2.09g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.60g)

融点(℃): 69.6~72.4

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.34-3.64(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.60-2.71(m, 1H), 1.45-1.90(m, 10H)

Rf R: 0.35

R<sub>s</sub>: 0.39

実施例58 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-モルホリン

参考例3で得られた化合物(3.21g)と、モルホリン(1.06g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.32g)

融点(℃): 84.7~87.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.40-3.72(m, 8H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.60-1.91(m, 4H)

Rf R: 0.24

R<sub>s</sub>: 0.25

実施例59 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルピロリジン水素化ホウ素リナウム(547mg)の無水テトラヒドロフラン(50ml)懸濁液に氷冷撹拌下実施例33の化合物(1.5g)の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール(5ml)を滴下した。3時間撹拌後反応液に水(15ml)を加え、減圧下濃縮した。

残留物をクロロホルム-1N塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出(2回)し、先の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりプロリノール誘導体(1.17g)を得た。プロリノール誘導体(0.66g)の無水ジメチルスルホキシド(10ml)溶液にトリエチルアミン(1.13ml)を加え次いでピリジン-三酸化イオウ(1.29g)の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。30分間撹拌後反応溶液を氷水にかけ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル層を10%-クエン酸水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮を除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物(0.56g)を得た。油状物質。

【0093】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.48-9.59(m, 1H), 7.22-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.55(m, 3H), 3.53-3.72(m, 2H), 2.52-3.60(m, 3H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R: 0.19

R<sub>s</sub>: 0.23

実施例60 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルチアゾリジ

実施例34で得られた化合物(0.30g)を用いて、

実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45(s, 1H), 7.23-7.44(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.93-5.02(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.10-4.37(m, 2H), 3.12-3.40(m, 2H), 2.59-3.00(m, 3H), 1.45-1.94(m, 4H)

Rf R: 0.20

R<sub>s</sub>: 0.36

10 実施例61 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゼチジン  
実施例35で得られた化合物(0.70g)を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.33g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.70-9.85(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-5.05(m, 1H), 3.85-4.35(m, 4H), 2.20-3.00(m, 5H), 1.55-1.95(m, 4H)

Rf R: 0.12

R<sub>s</sub>: 0.10

実施例62 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(1)-メチオニン-ビペリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.945g)のクロロホルム溶液を塩水で-10℃に冷却し、撹拌下トリエチルアミン(1.4ml)次いでクロロ炭酸エチル(0.966ml)を加えた。15分間撹拌後ビペリジン(0.989ml)を加え、-10℃で30分間撹拌後、室温に戻してさらに90分間撹拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5%NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(3.81g)を得た。

【0094】融点(℃): 118.9~120.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 6.66(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.00-5.13(m, 1H), 4.10-4.33(m, 2H), 3.35-3.61(m, 4H), 2.80-2.98(m, 2H), 2.38-2.61(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.45-2.02(m, 12H)

Rf R: 0.22

R<sub>s</sub>: 0.29

実施例63 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(1)-メチオニン-ビペリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、ビペリジン(0.711g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.18g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 6.50-6.63(m, 1H), 5.

12(s, 2H), 4.80-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

Rf R<sub>1</sub> 0.10

R<sub>2</sub> 0.15

実施例64 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジん-4-カルボニル)-(L)-メテオニン-チアゾリジん-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、チアゾリジん(0.392g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.88-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

Rf R<sub>1</sub> 0.18

R<sub>2</sub> 0.32

実施例65 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジん-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジん-アミド

参考例3で得られた化合物(2.50g)と、参考例36で得られた化合物(1.62g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R<sub>1</sub> 0.12

R<sub>2</sub> 0.24

実施例66 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジん-4-カルボニル)-(L)-バリン-チアゾリジん-アミド

参考例3で得られた化合物(0.782g)と、参考例37で得られた化合物(0.56g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.43-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R<sub>1</sub> 0.17

R<sub>2</sub> 0.39

実施例67 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β- 50

ペリジん-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジん-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、ピロリジん(0.30g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.58-2.38(m, 12H)

Rf R<sub>1</sub> 0.05

R<sub>2</sub> 0.07

実施例68 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジん-4-カルボニル)-(L)-プロリン-チアゾリジん-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、チアゾリジん(0.371g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23g)

融点(℃): 油状

20 NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.84(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

Rf R<sub>1</sub> 0.12

R<sub>2</sub> 0.16

実施例69 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジん-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-ピロリジん-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、ピロリジん(0.361g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 5H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 8H)

Rf R<sub>1</sub> 0.09

R<sub>2</sub> 0.18

実施例70 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジん-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-チアゾリジん-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、チアゾリジん(0.446g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

Rf R<sub>1</sub> 0.18

R<sub>2</sub> 0.32

実施例71 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-

ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ  
ンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、ピロリ  
ジン(0.361g)を用いて、実施例55に準ずる方  
法で標記化合物を得た。(1.04g)

融点(℃):187.9~189.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.45(m, 5H), 5.60(s, 1H), 5.13(s,  
2H), 4.08-4.37(m, 2H), 3.26-3.65(m, 4H), 2.71-2.97  
(s, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.21-2.10(m, 18H)

Rf R<sub>2</sub> 0.05

R<sub>2</sub> 0.11

実施例72 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ  
ンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、チアゾ  
リジン(0.446g)を用いて、実施例55に準ずる  
方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃):184.1~187.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.45(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.13(s,  
2H), 4.57(s, 2H), 4.09-4.35(m, 2H), 3.84(t, 6.3Hz, 2  
H), 2.93(t, 6.3Hz, 2H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.35(t, 11.  
4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.23-2.08(m, 14H)

Rf R<sub>2</sub> 0.14

R<sub>2</sub> 0.29

実施例73 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-ピロリ  
ジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、ピロ  
リジン(0.074g)を用いて、実施例55に準ずる  
方法で標記化合物を得た。(0.34g)

融点(℃):167.9~169.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.44(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.09-4.  
30(m, 2H), 3.55(t, 6.8Hz, 4H), 2.74-2.92(m, 2H), 2.25  
(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.04(m, 14H)

Rf R<sub>2</sub> 0.07

R<sub>2</sub> 0.09

実施例74 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-チアゾ  
リジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、チア  
ゾリジン(0.100g)を用いて、実施例55に準ず  
る方法で標記化合物を得た。(0.14g)

融点(℃):142.1~144.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.27-7.41(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.12(s,  
1H), 4.10-4.31(m, 2H), 3.87(t, 6.3Hz, 2H), 3.01(t, 6.3  
Hz, 2H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.26(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H),  
1.51-1.91(m, 10H)

Rf R<sub>2</sub> 0.09

R<sub>2</sub> 0.15

実施例75 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイ 50

ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン  
-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例  
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.28  
g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.21-7.39(m, 5H), 4.70-5.02(m, 1H), 4.  
64(dd, 8.1Hz, 3.9Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.04-4.15(m, 2  
H), 3.30-3.95(m, 6H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.51-2.65(m,  
1H), 1.67-2.36(m, 12H)

Rf R<sub>2</sub> 0.03

R<sub>2</sub> 0.01

実施例76 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-  
ピロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(3.24g)と、参考例  
38で得られた化合物(2.10g)を用いて、実施例  
55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.25g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.13-7.35(m, 5H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.  
30-3.92(m, 7H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.50-2.79(m, 3H),  
1.55-2.35(m, 12H)

Rf R<sub>2</sub> 0.08

R<sub>2</sub> 0.06

実施例77 N-(1-シンナモイル-  
ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミ  
ド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例  
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62  
g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.63(d, 15.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H),  
7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 4.62-4.70(dd,  
8.1Hz, 3.8Hz, 1H), 3.95-4.80(m, 2H), 3.31-3.86(m, 6H),  
2.78-3.30(m, 2H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.69-2.37(m, 12  
H)

Rf R<sub>2</sub> 0.04

R<sub>2</sub> 0.02

実施例78 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイ  
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシク  
ロヘキサカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例47で得られた化合物(1.89g)と、ピロリ  
ジン(0.353g)を用いて、実施例55に準ずる方  
法で標記化合物を得た。(1.99g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>):7.21-7.40(m, 5H), 5.70(s, 1H), 4.78-4.  
95(m, 2H), 4.42(d, 4.4Hz, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.30-  
3.61(m, 4H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.35(t, 11.5Hz, 3.8Hz,

1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.03

R<sub>2</sub> 0.02

実施例 79 N- (1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例 48 で得られた化合物 (1.95 g) と、ピロリジン (0.368 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.35 g)

融点 (°C) : 215.1 ~ 218.8

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (d, 15.5 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 3H), 6.88 (d, 15.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.49-4.85 (m, 1H), 4.02-4.35 (m, 1H), 2.60-3.65 (m, 6H), 2.47 (tt, 11.3 Hz, 3.9 Hz, 1H), 1.20-2.11 (m, 18H)

Rf R 0.04

R<sub>2</sub> 0.03

実施例 80 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例 49 で得られた化合物 (1.38 g) と、ピロリジン (0.257 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50 g)

融点 (°C) : 173.8 ~ 174.6

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.14-7.35 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 4.56-4.71 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 1H), 3.25-3.68 (m, 4H), 2.86-3.07 (m, 3H), 2.51-2.78 (m, 3H), 2.38 (tt, 11.4 Hz, 3.9 Hz, 1H), 1.21-2.11 (m, 18H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.05

実施例 81 N- (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-ピロリジンアミド

参考例 9 で得られた化合物 (1.17 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.00 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.48 (m, 5H), 6.36 (d, 9.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, 8.9 Hz, 6.5 Hz, 1H), 4.50-4.85 (m, 1H), 3.55-3.97 (m, 2H), 3.30-3.56 (m, 3H), 2.70-3.15 (m, 2H), 2.43 (tt, 11.0 Hz, 4.1 Hz, 1H), 1.55-2.08 (m, 9H), 0.96 (d, 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R 0.07

R<sub>2</sub> 0.09

実施例 82 N- (1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-ピロリジン-アミド

参考例 20 で得られた化合物 (1.24 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.42 (m, 5H), 6.22-6.36 (m, 1H), 4.59 (dd, 8.9 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.50-4.67 (m, 1H), 3.83-3.96 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.32-3.55 (m, 3H), 2.90-3.07 (m, 1H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.32 (tt, 11.2 Hz, 3.7 Hz, 1H), 1.38-2.07 (m, 9H), 0.91 (d, 6.7 Hz, 3H), 0.89 (dd, 6.7 Hz, 2.9 Hz, 3H)

Rf R 0.05

R<sub>2</sub> 0.07

実施例 83 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-ピロリジン-アミド

参考例 18 で得られた化合物 (1.44 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.07-7.28 (m, 5H), 6.24 (d, 8.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, 8.9 Hz, 6.6 Hz, 1H), 4.45-4.61 (m, 1H), 3.69-3.83 (m, 1H), 3.23-3.69 (m, 4H), 2.76-2.98 (m, 3H), 2.43-2.69 (m, 3H), 2.28 (tt, 11.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.37-2.02 (m, 9H), 0.88 (d, 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R 0.05

R<sub>2</sub> 0.07

実施例 84 N- (1- (4-フェニルブチリル) -ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-ピロリジン-アミド

参考例 21 で得られた化合物 (1.38 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.60 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.15-7.35 (m, 5H), 6.31 (d, 8.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, 8.9 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.53-4.66 (m, 1H), 3.58-3.85 (m, 2H), 3.36-3.56 (m, 3H), 2.90-3.07 (m, 1H), 2.68 (tt, 7.4 Hz, 2H), 2.53-2.70 (m, 1H), 2.32 (tt, 7.4 Hz, 2H), 2.28-2.42 (m, 1H), 1.55-2.10 (m, 11H), 0.96 (d, 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8 Hz, 3H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例 85 N- (1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-ピロリジン-アミド

参考例 19 で得られた化合物 (1.43 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.64 (d, 15.5 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 6.88 (d, 15.5 Hz, 1H), 6.40 (d, 8.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, 8.9 Hz, 6.5 Hz, 1H), 4.00-4.79 (m, 2H), 3.36-3.77 (m, 4H), 2.61-3.35 (m, 2H), 2.45 (tt, 11.2 Hz, 4.0 Hz,

103

1H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.07

実施例86 N-(1-(2-クロロシナモイル)-  
ピペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-  
パリン-ピロリジン-アミド

参考例22で得られた化合物(1.47g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.88  
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.96(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H),  
7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1  
H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 3.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.5  
0-5.78(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.  
35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.  
45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.  
8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例87 N-(1-(3-クロロシナモイル)-  
ピペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-  
パリン-ピロリジン-アミド

参考例23で得られた化合物(1.47g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74  
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.57(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-  
7.30(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H),  
4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25  
(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.3  
5(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1  
H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8H  
z, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例88 N-(1-(4-クロロシナモイル)-  
ピペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-  
パリン-ピロリジン-アミド

参考例24で得られた化合物(1.47g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.95  
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.55(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H),  
7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz,  
1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.0  
0-1.25(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.36-3.58(m, 3H), 2.50

104

64-3.32(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10  
(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R<sub>2</sub> 0.08

実施例89 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
ピペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-  
パリン-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.70  
g)

融点(℃): 192.8 ~ 193.8

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H),  
4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2  
H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m,  
2H), 2.32(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.  
96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.03

R<sub>2</sub> 0.02

20 実施例90 N-(1-(N-フェニルカルバモイ  
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-  
パリン-ピロリジン-アミド

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55  
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.  
45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1  
H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.58(m,  
3H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.  
62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.02

R<sub>2</sub> 0.06

実施例91 N-(1-(N-2-クロロフェニル  
カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-  
(1,1)-  
パリン-ピロリジン-アミド

参考例25で得られた化合物(1.41g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86  
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0  
Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d  
1.1.5Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9H  
z, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.3  
7-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(t, 11.1Hz, 4.0H  
z, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d,  
6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06



R<sub>2</sub> 0.11

実施例 9 2 N-〔1-(N-3-クロロフェニル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 6 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86 g)

融点 (°C): 200.1 ~ 202.4

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.46 (t, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H), 6.99 (dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, 8.8Hz, 1H), 4.61 (dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.37 (t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.96 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.7Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.03

R<sub>2</sub> 0.09

実施例 9 3 N-〔1-(N-4-クロロフェニル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 7 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.08 g)

融点 (°C): 215.3 ~ 218.0

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.35 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.36 (d, 9.1Hz, 1H), 4.62 (dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.37-3.55 (m, 3H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.37 (t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.95 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.03

R<sub>2</sub> 0.06

実施例 9 4 N-〔1-(1-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 8 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.89 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.74-7.95 (m, 3H), 7.33-7.64 (m, 4H), 6.30-6.45 (m, 1H), 4.83-4.99 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 3.60-3.76 (m, 1H), 3.34-3.66 (m, 4H), 2.63-3.08 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 1H), 1.50-2.13 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3H), 0.93 (d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.08

R<sub>2</sub> 0.09

実施例 9 5 N-〔1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.80 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.82-7.95 (m, 4H), 7.45-7.58 (m, 3H), 6.36 (d, 8.8Hz, 1H), 4.63 (dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00 (m, 1H), 3.60-4.15 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 3H), 2.80-3.20 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 1.10-2.10 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3H), 0.92 (d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.08

R<sub>2</sub> 0.10

実施例 9 6 N-〔(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル〕メチルカルバミン酸ピロリジンアミド

参考例 4 6 で得られた化合物 (2.57 g) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.59 g) の水溶液 (15 ml) を加えた。塩水で -10°C に冷却し、攪拌しながらクロロ炭酸フェニル (1.88 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結晶 (1.0 g) のクロロホルム溶液に、氷冷攪拌下ピロリジン (0.426 ml) を加えた。一夜攪拌後、さらにピロリジン (0.426 ml) を加え、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物 (0.737 g) を得た。

【0095】融点 (°C): 137.4 ~ 138.6

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.43 (m, 5H), 5.15-5.37 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.25-3.70 (m, 12H), 1.80-2.00 (m, 4H)

R<sub>f</sub> R 0.06

R<sub>2</sub> 0.06

40 実施例 9 7 N-〔1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 1 1 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.76 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.32 (d, 8.3Hz, 2H), 6.26 (d, 8.8Hz, 1H), 4.58 (dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.82 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.45

(m, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H), 0.86(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.18

R<sub>2</sub> 0.25

実施例98 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジン  
アミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例3  
2で得られた化合物(1.79g)を用いて、実施例6  
2に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.9g)

融点(°C): 108.7~109.5

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.  
65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

Rf R: 0.05

R<sub>2</sub> 0.07

実施例99 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリ  
ンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例3  
3で得られた化合物(1.98g)を用いて、実施例6  
2に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.7g)

融点(°C): 151.1~152.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s,  
2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10  
(t, J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) Rf R:

0.10

R<sub>2</sub> 0.13

実施例100 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸ピロリ  
ジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例3  
2で得られた化合物(0.359g)を用いて、実施例  
62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.4g)

融点(°C): 58.3~61.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.  
45(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-  
2.60(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

Rf R: 0.10

R<sub>2</sub> 0.11

実施例101 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸チアゾ  
リンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例3  
3で得られた化合物(0.397g)を用いて、実施例  
62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.3g)

融点(°C): 61.3~65.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s,  
2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H),  
3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.98(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6  
H), 1.55-2.05(m, 1H)

Rf R: 0.18

R<sub>2</sub> 0.22

実施例102 E-3-(1-ベンジルオキシカルボ  
ニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリ  
ジンアミド

参考例30で得られた化合物(1.1g)と、参考例3  
4で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例  
55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.74g)  
収率

10 融点(°C): 149.7~151.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.45(m, 6H), 7.24-(d, J=13.8Hz, 1  
H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.85-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.10

実施例103 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボ  
ニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリ  
ジンアミド

参考例35で得られた化合物(845mg)のクロロホル  
ム(50ml)溶液に、氷冷撹拌下ジシクロヘキシル  
カルボジイミド(1.23g)を少量ずつ加えた。30  
分間撹拌後参考例30で得られた化合物(1.1g)の  
クロロホルム(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩撹  
拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和Na  
HCO<sub>3</sub>、水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記  
化合物を得た(0.28g)。

[0096] 収率

融点(°C): 油状

30 NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28  
(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-  
2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.05

実施例104 E-3-(4-ベンジルオキシカルボ  
ニル-ピペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリ  
ジンアミド

参考例31で得られた化合物(1.53g)と、参考例  
34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28  
g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H),  
5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60  
(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H),  
2.90-3.03(m, 1H), 2.63(t, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.  
10(m, 8H)

Rf R: 0.07

R<sub>2</sub> 0.10

50 実施例105 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニ

ル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(2.3g)と、参考例35で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例103に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=11Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4H), 3.15(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(ddd, J=14Hz, 11Hz, 5H, 2.1H), 2.55(tt, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 3H)

Rf R: 0.08

R: 0.07

実施例106 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジンアミド

参考例36で得られた化合物(0.85g)及び参考例30で得られた化合物(1.101g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。

[0.097] 収率

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(dd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 11H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.11

R: 0.17

実施例107 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-テオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-2.35(m, 14H)

Rf R: 0.14

R: 0.19

実施例108 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-

ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルテアソリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-テオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.31(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

Rf R: 0.15

R: 0.43

実施例109 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例39で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたブコリール誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.20(m, 10H)

Rf R: 0.11

R: 0.22

実施例110 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルテアソリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例40で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたテオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.48(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.60(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.34(dd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.50-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.10

R: 0.32

実施例111 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例42で得られた化合物(2.38g)と、L-ブ

111

ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.22 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.07-4.35 (m, 2H), 3.45-3.95 (m, 4H), 2.72-2.95 (m, 2H), 2.49-2.65 (m, 1H), 1.40-2.32 (m, 12H)

Rf R<sub>0</sub> 0.07

R<sub>0</sub> 0.07

実施例 1 1 2 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-4-カルボニル) - (1.) -プロリン-2-  
ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 2 で得られた化合物 (2.31 g) と、L-チオ  
プロリノール (0.802 g) を用いて、実施例 5 5  
に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオ  
プロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法  
で標記化合物を得た。(1.82 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.60 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.33-4.45 (m, 4H), 4.05-4.33 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 2H), 2.70-3.53 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 1H), 1.50-2.45 (m, 8H)

Rf R<sub>0</sub> 0.06

R<sub>0</sub> 0.11

実施例 1 1 3 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-4-カルボニル) - (1.) -チオプロリン  
2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (3.33 g) と、L-プ  
ロリノール (0.809 g) を用いて、実施例 6 2 に準  
ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノ  
ール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化  
合物を得た。(0.57 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (t, 7.3 Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 3H), 4.07-4.34 (m, 2H), 3.50-3.93 (m, 2H), 3.12-3.45 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 1H), 1.50-2.28 (m, 8H)

Rf R<sub>0</sub> 0.08

R<sub>0</sub> 0.16

実施例 1 1 4 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-4-カルボニル) - (1.) -チオプロリン  
2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (4.40 g) と、L-チ  
オプロリノール (1.46 g) を用いて、実施例 5 5 に  
準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプ  
ロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で  
標記化合物を得た。(1.50 g)

融点 (°C) : 非晶質

112

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.58 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.10-5.50 (m, 6H), 2.50-3.60 (m, 7H), 1.45-2.10 (m, 4H)

Rf R<sub>0</sub> 0.10

R<sub>0</sub> 0.29

実施例 1 1 5 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキ  
サンカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 4 で得られた化合物 (2.45 g) と、L-プ  
ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 5 5 に準  
ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノ  
ール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化  
合物を得た。(0.137 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.48 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 2H), 3.42-3.67 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.36 (dd, 11.5 Hz, 3.7 Hz, 1H), 1.20-2.20 (m, 15H)

Rf R<sub>0</sub> 0.10

R<sub>0</sub> 0.18

実施例 1 1 6 N- (1- (2-ナフトイル) -ピペリ  
ジン-4-カルボニル) - (1.) -パリン-2-ホルミ  
ルチアゾリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (4.76 g) と、参考例  
4 0 で得られた化合物 (4.37 g) を用いて、実施例  
6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた  
チオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例 5  
9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.51 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.44-7.67 (m, 3H), 6.11-6.29 (m, 1H), 4.30-5.08 (m, 5H), 3.60-4.20 (m, 1H), 2.80-3.50 (m, 4H), 2.30-2.53 (m, 1H), 1.40-2.70 (m, 5H), 1.07 (d, 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.06

R<sub>0</sub> 0.15

実施例 1 1 7 (1-ベンジルオキシカルボニル-ピ  
ペリジン-4-カルボニル) - (1.) -パリン-2-ホル  
ミルピロリジン-アミド

実施例 1 1 で得られた化合物 (1.45 g) を参考例 7  
に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸と L-  
プロリノール (0.361 g) を用いて、実施例 6 2 に  
準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリ  
ノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記  
化合物を得た。(0.80 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (d, 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 5.15 (s, 3H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 9H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.05 (d, 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R<sub>0</sub> 0.09

R<sub>0</sub> 0.18

113

実施例118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホル  
ミルピロリジン-アミド

参考例50で得られた化合物(3g)とL-プロリノール  
(0.946g)を用いて、実施例62に準ずる方法  
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導  
体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。  
(1.1g)

融点(°C): 油状

1H NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.49(d, J=3Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H),  
5.14(s, 2H), 4.40-4.45(m, 1H), 3.45-3.70(m, 10H), 3.5  
0-3.90(m, 4H), 1.90-2.15(m, 4H)

IR: R 0.09

R: 0.08

実施例119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホル  
ミルピロリジン-アミド

参考例51で得られた化合物(1.7g)と、L-プロ  
リノール(0.606g)を用いて、実施例62に準ず  
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール  
誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合  
物を得た。(0.5g)

融点(°C): 油状

1H NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.19(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.13(s,  
2H), 4.30-4.45(m, 2H), 3.33(m, 1H), 3.57-3.75(m, 2H),  
3.12(t, J=12H, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 6

114

H), 1.57-1.71(m, 2H)

IR: R: 0.12

R: 0.12

実施例120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測  
定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴  
(芳本忠および鶴火典, 蛋白質核酸酵素, 29, 127  
~133 (1984)の方法を一部改良して測定した。  
即ち、250mL/mLプロリンエンドペプチダーゼ溶  
液50 $\mu$ L、被験薬溶液(10%DMSO)25 $\mu$ L、  
精製水25 $\mu$ L及び200mMリン酸緩衝液(pH7.  
0)350 $\mu$ Lを含む混合液を37°Cで3分間加温し  
た。反応は2.5mM Z-Gly-Pro-pNA溶  
液(40%Dioxan)50 $\mu$ Lを加えて開始し、3  
7°Cで正確に10分間反応した後、10%トリトンX-  
100を含む酢酸緩衝液(pH4.0)500 $\mu$ Lを加  
えて反応を停止し、410nmでの吸光度(a)を測定  
した。

(0098) 同時に被験薬溶液の代わりに10%DMS  
O溶液のみを用いた盲検の吸光度(b)を測定し、プロ  
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5  
0%阻害に必要な量(IC<sub>50</sub>)を求めた。

(0099)  $[(b-a)/b] \times 100$

(0100)

(表1)

実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	8.0	67	0.12	89	0.55
8	13.0	68	0.10	94	0.075
13	8.0	69	0.23	95	0.0069
20	5.3	70	0.11	107	0.0039
22	4.6	71	0.93	108	0.0020
25	8.5	72	3.50	109	0.00054
29	4.6	75	0.60	110	0.00007
40	3.5	76	0.26	111	0.0011
41	6.1	77	0.24	112	0.0039
53	0.5	79	1.10	113	0.0012
61	0.57	80	2.70	114	0.0015
64	0.59	83	0.24	115	0.0005
65	0.066	85	0.17	117	0.0017
94	0.062	86	0.012	118	0.0057
		112	0.000192	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 0 7 C 69.74

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

69.757

Z 9279-4H

271.38

Z 9279-4H

317.24

6917-4H

317.44

8217-4H

(C 0 7 D) 205.64

8217-4H

207.16

7019-4C

207.48

7019-4C

211.60

7019-4C

211.62

9165-4C

211.66

9165-4C

223.66

9165-4C

225.02

6701-4C

243.64

6701-4C

491.06

7180-4C

413.06

8829-4C

417.06

8829-4C

A 6 1 K 31.16

9051-4C

31.165

8413-4C

31.185

8413-4C

31.19

8413-4C

31.195

8413-4C

31.215

A 6 D

8413-4C

31.22

8413-4C

31.235

8413-4C

31.255

8413-4C

31.256

8413-4C

31.29

7475-4C

7475-4C

(72) 発明者 関根 安男

(72) 発明者 船葉 二郎

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ

ビオ株式会社内

ビオ株式会社内

(72) 発明者 柴田 昌裕

(72) 発明者 高崎 和彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ

ビオ株式会社内

ビオ株式会社内